

Kreislaufmittel in der Kinderheilkunde

von

PIA HORNUNG

=

1957

Mainz

Aus der Kinderklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz.

Direktor: Prof. Dr.med. U.Köttgen.

Thema: Kreislaufmittel in der Kinderheilkunde.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz.

Vorgelegt von Pia Hornung, Winnweiler.



Dekan : Prof. Dr. Kliewe.

Referent : Privat-Dozent Dr. Graser.

Datum des Diploms 20. Feb 1957

Einleitung.

Die funktionellen Kreislaufstörungen spielen gerade im Kindesalter eine beachtliche Rolle. Bei vegetativ labilen Kindern, bei schwerkranken Patienten (Infektionen und Stoffwechselstörungen), sowie bei endokrin gestörten Kindern usw. treten nicht selten kardiovaskuläre Dysfunktionen und unter Umständen auch Kollapszustände auf. Aus diesem Grunde kommt der Kreislaufdiagnostik und -Therapie in der ärztlichen Kinderpraxis einige Bedeutung zu. Neben den herzwirksamen Glykosiden, die zur Behandlung der kardialen Insuffizienz eingesetzt werden, finden selbstverständlich die sogenannten Kreislaufmittel bei der Therapie der Zirkulationsstörungen, insbesondere der Prophylaxe und Bekämpfung von Kollapszuständen Verwendung. In der Regel werden die einzelnen Kreislaufanaleptica recht schematisch eingesetzt, wenn klinische Hinweise für das Vorliegen einer vaskulären Dysfunktion vorliegen. Bei schweren Kreislaufstörungen wird vielfach eine bewusste Polypragmasie geübt. Eine gezielte Verwendung der Analeptica, die der jeweils ausgebildeten Kreislaufstörung angemessen ist, würde unter diesen Umständen einen Fortschritt bedeuten. Ansätze zu einer differenzierten und rationellen Verwendung sind von Kinderklinikern seit den Untersuchungen von Seckel wiederholt gemacht worden. Die weitere Bearbeitung dieser praktisch wichtigen Frage ist zur Zeit an verschiedenen Kliniken, wie neuere Arbeiten zeigen, im Gange.

Im folgenden soll ein Überblick über die gebräuchlichsten Kreislaufanaleptica und ihre Verwendungsmöglichkeiten gegeben werden. Mehrere neue Präparate, die erst in den letzten Jahren in die Therapie eingeführt wurden, sind dabei beachtet worden. Den Angaben über die Wirkung der einzelnen Analeptica bei Kindern liegen eigene Untersuchungen, die Puls- und Blutdruckveränderungen erfassten, zugrunde. Besonders eingehend wurden Effortil und Peripherin geprüft. Weitere kreislaufanalytische Untersuchungen werden zur Kontrolle der hier vorzulegenden Charakteristik der Kreislaufanaleptica im Hinblick auf die Kinderheilkunde als wünschenswert betrachtet.

Zur Pharmakodynamik der zu besprechenden Kreislaufmittel.
=====

In einem kurzen Überblick sollen die Eigenschaften einiger Kreislaufanaleptica, die in der Therapie der Kinderpraxis eine wichtige Rolle spielen, herausgestellt werden. Die zur Verfügung stehenden Präparate zeigen schon im Hinblick auf ihre Kreislaufwirksamkeit bis zu einem gewissen Grade die gegebenen therapeutischen Möglichkeiten im voraus an. Auf eine ausführliche Besprechung der umfangreichen Literatur über die Pharmakodynamik des Kreislaufs sei hier nicht eingegangen. An dieser Stelle soll möglichst klar und deutlich die eintretende Kreislaufwirkung der einzelnen Substanzen bei mittlerer therapeutischer Dosis umrissen werden, wie sie in der Regel unter üblichen experimentellen und klinischen Bedingungen zu finden sind. Berücksichtigt wird dabei im allgemeinen nicht die unsichere Wirkung minimaler Dosen, noch der Effekt bei toxischen Mengen. Die Frage der Dosierung wird nur erörtert, wenn sonst Widersprüche und Unklarheiten auftreten könnten. Ab und zu findet man in der Literatur Beschreibungen von phasenhaftem Ablauf der Kreislaufwirkung. Ganz offensichtlich hängen solche Erscheinungen von der Ausgangslage und der Reaktionsbereitschaft des jeweils behandelten Organismus ab und lassen sich nicht in ein Schema einreihen. Aus diesem Grund erscheint es nicht ratsam den Wirkungsablauf der verschiedenen Kreislaufmittel bis in die Phase des Abklingens im einzelnen aufzuzeichnen. Statt dessen wird hier nur die Wirkungsdauer

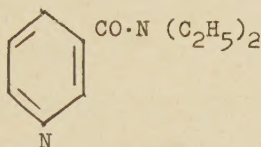
des charakteristischen Effekts der einzelnen Substanzen am kardiovaskulären System beachtet, welche am normalen Ganztier und am gesunden Menschen festgestellt wurde. Jedoch ist das Anhalten einer Normalisierung zuvor gestörter Kreislaufverhältnisse nach der Applikation eines Kreislaufmittels nicht mit der Wirkungsdauer eines solchen gleichzusetzen, sondern stellt oft eine weiter reichende Auswirkung dar. Die Blutdruckwirkung der einzelnen Kreislaufmittel zeigt nicht eindeutig den gesamten Effekt der Substanzen und soll deshalb hier nicht einseitig in den Vordergrund gestellt werden. Vielmehr tritt gerade diese Wirkung erst durch das Zusammenspiel verschiedener hämodynamischer Faktoren ein. Schliesslich sei noch darauf hingewiesen, dass zwischen zentral und peripher angreifenden Kreislaufanaleptica die übliche Unterscheidung eingehalten wird, wenngleich auch die vorwiegend peripher angreifenden Substanzen zum Teil zentrale Wirkungen aufweisen.

1) Die zentral angreifenden Analeptica.

Der früher allgemein gebräuchliche Kampfer zur Bekämpfung zentraler Kreislaufschwächen ist heute weitgehend in den Hintergrund getreten. An seine Stelle sind die synthetischen Analeptica, insbesondere das Coramin und Cardiazol getreten, welche eine wichtige Rolle in der Therapie der kardiovaskulären Störungen im frühen Kindesalter spielen. Das Coramin ist chemisch gesehen ein Pyridin-B-Karbon-

säure-diäthylamid und wurde erstmals

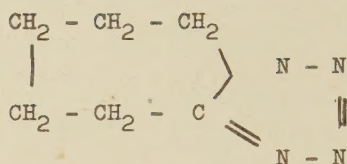
Coramin



1924 von Uhlmann pharmacologisch untersucht.

Es ruft eine Erregung der diencephalen Zentren hervor und führt damit vor allen Dingen zu einer vermehrten Vasokonstriktion, und meist auch zu einer Zunahme der Herzfrequenz, besonders wenn diese durch Fehlregulation erniedrigt ist. Daneben wird auch die Atmung durch die zentrale Wirkung angeregt. Nur in hohen Dosen bewirkt das Coramin verhältnismässig harmlose tonisch-klonische Krämpfe. Therapeutischen Erfolg bringt das Coramin durch seine zentral stimulierenden Eigenschaften in erster Linie bei einer Vasomotorenparese. Insbesondere bei Kollapszuständen mit Bradycardie und arterieller Hypertonie, die man nach Duesberg als Entspannungskollaps bezeichnen kann, erscheint eine Behandlung mit Coramin oder anderen zentralen Analeptica angebracht. Auf die umstrittene therapeutische Verwendung von Coramin bei Schlafmittelvergiftungen soll hier nicht eingegangen werden.

Das Cardiazol stammt aus einer völlig anderen chemischen Verbindungsreihe, wirkt aber in ähnlicher Weise wie das Coramin. Seiner Struktur nach kann man es als Pentamethylenetetrazol charakterisieren.



1925 wurde es von Schmidt synthetisiert, von Hildebrandt pharmakologisch geprüft.

Im Gegensatz zu diesen beiden Präparaten wirkt das Strychnin und seine Derivate vorwiegend auf die Schaltstellen des Rückenmarks und führt durch die Erregung der Synapsen zu einer Vasomotorenerregung. In der Kinderheilkunde hat das Strychnin als Analepticum keine weite Verbreitung gefunden, da die therapeutischen Mengen, welche auf den Kreislauf stimulierend wirken, nahe der toxischen Dosis liegen. Auch die Strychninderivate, die seit neuerer Zeit im Handel sind, können im Kindesalter nur mit grösster Vorsicht in die Therapie eingeführt werden.

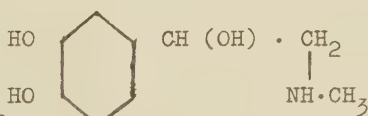
Ebenso besitzt das Coffein eine zentrale Weckwirkung. Bei den therapeutisch üblichen Dosen treten keine stärkeren Erregungen des Kreislaufzentrums auf. Über seinen peripheren Angriffspunkt und die Kreislaufwirkung ist bei den peripher angreifenden Analeptica eingegangen. Auch die gebräuchlichen Pharmaca der Benzedrinreihe besitzen eine zentrale Kreislaufwirkung.

2) Die sogenannten peripheren Kreislaufmittel.

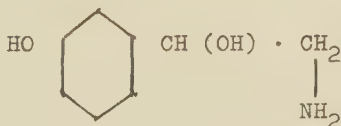
Das Adrenalin bzw. das Suprarenin und Ephedrin wurden als erste Substanzen bekannt, die einen vorwiegend peripheren Effekt am Kreislauf hervorrufen. In der Zwischenzeit sind eine Reihe weiterer Stoffe entwickelt und in die Therapie eingeführt worden. Alle diese Substanzen, welche man auch als Brenzkatechole bezeichnen kann, unterscheiden sich in ihrer Wirkung zum Teil recht erheblich. Das Adrenalin besitzt eine vasokonstriktorische Wirkung, am Herzen ruft es einen inotropen Effekt hervor. Daneben führt es zu einer Stoffwechselsteigerung und zu mehr oder weniger ausgeprägten Erregungen. Das dem Adrenalin nahestehende Noradrenalin (v. Euler und Holtz) hat dagegen keine wesentliche Stoffwechselwirkung und führt zu einer stärker ausgeprägten Vasokonstriktion. Auf reflektorischem Wege tritt eine oft recht starke Pulsverlangsamung ein.

Adrenalin

1901 kristallisierten Takamine und Aldrich das Adrenalin.
1904 klärte F. Stolz durch Synthese die Konstitution des Adrenalins auf.

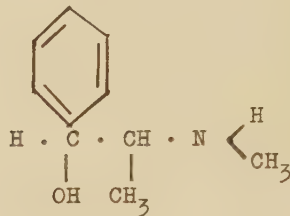


Noradrenalin



Das Ephedrin und das kaum zentral angreifende Veritol stehen in ihrer Wirkung zwischen dem Adrenalin und dem Noradrenalin.

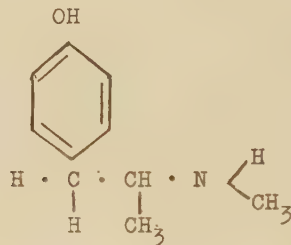
Ephedrin



wurde 1897 von Nagai isoliert,

1926 seine Verwandtschaft mit Adrenalin von Chen
und Schmidt festgestellt.

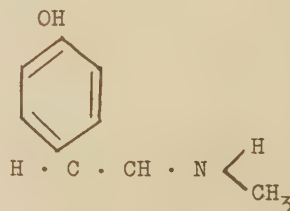
Veritol



Beide Mittel zeichnen sich vor allem durch ihren vasokon-
striktorischen Effekt aus.

Das Suprifen wirkt ähnlich, soll aber nach Schaefer keine
Vasovagalen Reflexe auslösen bzw. verstärken, die zur
Bradycardie führen können.

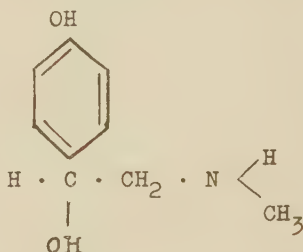
Suprifen



Die Wirkungsdauer der genannten Substanzen ist unterschiedlich, auch abhängig von der Dosis. Sie liegt in der Regel zwischen 15 und 40 Minuten. Bei gesunden Versuchspersonen zeigt sich die Anregung des Kreislaufs in einer zweiten Phase abgelöst, welche entgegengesetzt verläuft. Je nach der Stärke der angewandten Dosen ist die Auswirkung der Sympathicomimetica auf Kreislauf und besonders auf das Herzminutenvolumen verschieden. Bei kleinen Mengen kann es zu einer leichten Tonisierung des Gefäßsystems kommen (Rein, Reindell). Dabei wird das Blut aus den Depotorganen mobilisiert und bewirkt damit eine flüchtige Steigerung des Zeitvolumens. Bei grösseren Dosen ist die Vasokonstriktion meist so stark, dass es zur Kreislaufdrosselung kommt, wobei der periphere Strömungswiderstand erhöht ist und das Minutenvolumen sinkt. Die dabei auftretende Blutdrucksteigerung beruht also auf einer Verengung der peripheren Strombahn und führt nicht zur Verbesserung der Blutversorgung des Gesamtorganismus. Vielmehr ist das Herz durch eine vermehrte Druckarbeit belastet. Eine solche Kreislaufwirkung wird therapeutisch nur dann angestrebt, wenn eine weitgehende Gefässatonie vorliegt, bei der die periphere Blutverteilung nicht mehr in normaler Weise erfolgen kann. In solchen Fällen ist der starke vasokonstriktorische Effekt therapeutisch wünschenswert. Die bisherigen Erfahrungen zeigen aber, dass das Gefäßsystem meist auf die Sympathicomimetica nicht mehr anspricht. Am ehesten führt noch das Noradrenalin in solchen Fällen zu einem Erfolg, wenn man von dem hier

nicht berücksichtigten Hypophysin einmal absieht. Wahrscheinlich greift das Noradrenalin direkt an den kontraktile Elementen der Gefässwand an und kann daher, wenn überhaupt, noch eine Wirkung erzielen. Hier ist auch von Vorteil, dass Noradrenalin gegenüber dem Adrenalin keine Stoffwechselsteigerung hervorruft, die bei solchen Zuständen unerwünscht ist. Neben den genannten Stoffen gibt es noch eine Reihe von Substanzen in dieser Gruppe, die einen recht ausgeglichenen Kreislauffeffekt besitzen. Am längsten bekannt und auch zweifellos am besten erprobt ist das Sympatol, das

Sympatol



1930 von Trendelenburg pharmakologisch untersucht wurde.

Es führt zu einer mässigen Vermehrung des "Gefässtonus" und einer Mobilisierung des Blutes aus den Depots. Das Herzminutenvolumen wird dabei leicht gesteigert. Leider zeigt nur die parenterale Applikation mit Sicherheit eine Wirkung, während sich bei oraler Verabreichung, wenn überhaupt, meist nur ein geringer Erfolg zeigt. Ausserdem ist die Wirkungsdauer des Sympatoleffekts auf den Kreislauf auf 30 - 40 Minuten begrenzt.

Das seit einiger Zeit im Handel geführte Effortil soll dem Sympatol ähnlich sein, aber einen

Bei einer Spareinstellung überwiegt offenbar die Schlag- und Minutenvolumensteigerung unter Peripherin. Dasselbe gilt auch bei einer krankhaften Kreislaufdrosselung, insbesondere dem Spannungskollaps. Nicht zu übersehen ist auch die zentral erregende Wirkung des Peripherins, welche wohl durch den zentralen Theophyllin- und Ephedrineffekt hervorgerufen wird. So ist es verständlich, dass das Mittel mit Erfolg auch bei Kreislaufstörungen angewendet wird, die mit einer zentralen Schwäche oder Fehlsteuerung einhergehen. Kirchhoff gibt selbst beim Entspannungskollaps Peripherin. Hierbei muss aber der Stoffwechseleffekt des Peripherins berücksichtigt werden. Zuletzt seien noch die Purinkörper erwähnt, die auf den Kreislauf meist mit einer leichten Mobilisierung und zum Teil flüchtigen Gefässerweiterung wirken und die Herzkontraktion verstärken bzw. einen Weichmachereffekt haben sollen. Bei Kindern spielen sie therapeutisch eine untergeordnete Rolle.

Zur normalen und gestörten Kreislaufdynamik im Kindesalter.
=====

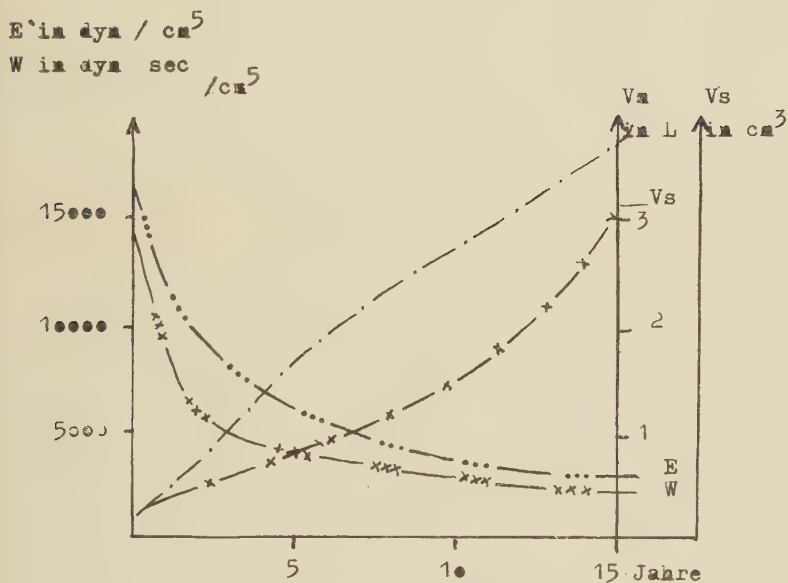
1.) Die normalen Zirkulationsverhältnisse
während der Kindheit.

Nach den pharmakodynamischen Vorbemerkungen ist es angebracht, auf die Entwicklung des Kreislaufs vom Säuglings- bis zum Pubertätsalter näher einzugehen. Durch einige neuere Methoden sind die Kenntnisse auf diesem Gebiet erweitert worden.

Nach einem von Schultz (1), Blumberger (2) und Holldack (3) entwickelten Verfahren konnten Hockerts (4) und Kirchhoff (5) die Dauer der einzelnen Phasen der Herzaktion bestimmen. Sphygmographische Untersuchungen wurden von Bolt (6), Kirchhoff (7) und Graser (8) nach der kreislaufanalytischen Methode von Wezler und Böger (9) durchgeführt. Durch diese beiden Untersuchungsmethoden ist es möglich geworden den Entwicklungsgang der Kreislaufgrößen des normal funktionierenden Zirkulationsapparates von der frühen Kindheit bis in die Adoleszenz zu erfassen.

In Anlehnung an Duestberg und Schroeder (10) kann man nach Graser (11) die hämodynamischen Verhältnisse im frühen Kindesalter als eine physiologische Zentralisation des Kreislaufs bezeichnen. Ausgenommen ist hier die Einstellphase des Kreislaufs während der ersten Lebens- tage, welche mit der natalen Zirkulationsumstellung zusammenhängt. Die Blutzirkulation konzentriert sich im wesentlichen auf die lebenswichtigen inneren Organe, während die übrige Kreislaufperipherie weitgehend gedrosselt ist. Elastischer und peripherer Widerstand sind stark erhöht. Das Herz arbeitet mit kleinem Schlag- und Minutenvolumen bei hoher Frequenz. Diese geringe Kreislaufleistung des Herzens ist ausreichend für die Blutversorgung, und gleichzeitig bedeutet sie eine Schonung der Herzmuskulatur, welche in den ersten Lebensmonaten sowohl durch Längen- und Dickenwachstum als auch durch echte Faservermehrung (Horst (12)) in voller Entfaltung

begriffen ist. Bei der geringen Reservekraft des Herzens ist die Leistungsreserve des Kreislaufs begrenzt, doch reicht sie unter normalen Verhältnissen völlig aus, um den Anforderungen gerecht zu werden. Die Förderleistung des Herzens kann in der Regel nur durch eine Erhöhung der Frequenz gesteigert werden. In manchen Beziehungen steht die Arbeitsweise des kindlichen Herzens der Mechanik bei der cardialen Insuffizienz nahe, doch ist sie keineswegs mit dieser gleichzustellen. Die zeitlichen Abschnitte des Erregungsablaufes und der Herzaktion sind nicht mit denen bei der Insuffizienz kongruent, wenn man z.B. die Verhältnisse bei der muskulären Insuffizienz zum Vergleich heranzieht. Die hohe Frequenz ruft eine relativ lange Systolendauer hervor. Ein vorzeitiger Einfall des 2. Herztons, wie es bei entsprechenden Frequenzen beim Erwachsenen (nach Kühns (13)) der Fall ist, liegt nicht vor. Der frequenzbedingte Rückgang der Systolendauer stimmt mit der Verkürzung der Kammererregungsdauer überein. Die Abnahme erstreckt sich sowohl auf die Anspannungs- als auch auf die Austreibungszeit. Bei dieser Verkürzung steht die Anspannungszeit an erster Stelle (Hockerts (14)), die isometrische Kontraktion erfolgt also rascher als der Ablauf der isometrischen Latenz (Umformungszeit nach Holl-dack). Dass die relative Kammererregungsdauer wie die relative Systolendauer im frühen Kindesalter etwas kürzer als beim Erwachsenen sind, hat wohl seine Ursache in den günstigen Ernährungsbedingungen des Myocards, das in den



Die Kreislaufgrößen im Kindesalter.

- E = Elastizitätskoeffizient
 W = peripherer Strömungswiderstand xxx
 V_m = Herzminutenvolumen
 V_s = Herzschlagvolumen x

ersten Lebensmonaten und -Jahren noch geringeren Faserdurchschnitt besitzt.

Mit der ständig zunehmenden Herzkraft im Laufe des Spiel- und Schulalters kommt es zu einer laufenden Erweiterung des Gesamtquerschnittes der peripheren Strombahn und einem Grösserwerden des Windkesselvolumens mit leicht abnehmendem Elastizitätsmodul. Das Herz- und Minutenvolumen vergrössert sich stetig, wobei die hohe Frequenz immer mehr abnimmt. Der elastische und periphere Widerstand zeigt auch nach den ersten beiden Lebensjahren eine noch anhaltende Erhöhung. Dieser Wandel in der Kreislaufeinstellung von einer ausgesprochenen Zentralisation beim Säugling zu einer Entspannung findet vor Beginn der Pubertät sein Ende. In der Hauptsache bleibt dann diese ergotrope Funktionsausrichtung des Kreislaufs mit hoher Kreislaufleistung und weitgestellter Peripherie über die Pubertät hinaus bestehen. In einem Teil der Fälle haben sich jedoch andere Grundeinstellungen herausgebildet. Vor allem bei leptosomen und accelerierten Jugendlichen findet man eine Kreislaufdrosselung im Sinne der Zentralisation (Kirchhoff (15)). Daneben kommt in der späteren Pubertät nicht selten eine hypertone Kreislaufeinstellung im Sinne des Elastizitäts-Widerstands- bzw. des Kombinationshochdrucks (16) vor. Diese abnormen Funktionseinstellungen des hämodynamischen Systems, besonders die der Zentralisation, können mit manifesten Zirkulationsstörungen, z.B. orthostatische Kreislaufstörungen verbunden sein.

Bevor aber auf die gestörte Kreislaufdynamik eingegangen wird, ist noch die Frage der Kreislauffunktion, wie der Leistungsreserve des Herzens zu besprechen.

Nicht nur das Herz, welches ein entsprechendes Fördervolumen für den Blutbedarf des Organismus zu bewältigen hat, trägt allein die Verantwortung einer normalen Kreislauffunktion. Die Druckverhältnisse im Kreislauf, die Blutverteilung und die Durchblutungsverhältnisse in den verschiedenen Teilstromgebieten haben für die Blutversorgung keine geringe Bedeutung. Zum grossen Teil bestimmen diese die Ausnutzung des Blutangebotes neben dem Bedarf der Gewebe mit. Es kann also mit guter und rationeller Blutversorgung durch eine zweckmässige Einstellung des peripheren Kreislaufs dem Herzen Arbeit erspart werden. Eine solche ökonomische Einstellung des Kreislaufs findet man sowohl bei der histotropen Funktionsausrichtung, als auch unter einer starken Kreislaufbelastung bei Trainierten. Die physiologische Zentralisation im frühen Kindesalter entspricht ebenfalls diesem Prinzip der Spareinstellung. Im weiteren Verlauf der Kindheit ändert sich diese Abstimmung des cardiovasculären Systems, weil der zunehmenden motorischen Aktivität Rechnung getragen werden muss und sich somit der Kreislauf nicht mehr vorwiegend auf die Versorgung der grossen inneren Organe beschränken kann. Die durch das Wachstum zunehmende Kraft des Myocards wird sogleich wieder von den vermehrten Anforderungen des jungen Organismus in Anspruch genommen.

Man darf wohl annehmen, dass ähnlich wie bei der Ausbildung der Hypertrophie die erhöhte Anfangsspannung der Reiz für das Muskelwachstum des kindlichen Herzens ist. Es scheint also, dass die grösseren Anforderungen an das kindliche Herz, die zu einem verstärkten Blutumlauf und vermehrter diastolischer Kammerfüllung führen, das cardiale Wachstum anregen. Dabei ist es aber verständlich, dass die Reservekraft des kindlichen Herzens nicht gross sein kann und akute Belastungen daher in erster Linie durch eine Frequenzsteigerung bewältigt werden müssen. Man sollte daher beim Vorliegen eines erhöhten Blutbedarfs einer Steigerung der Herzfrequenz nicht unbedingt entgegenwirken, da sie physiologischer Weise zur Förderung eines erhöhten Zeitvolumens benötigt wird. Demnach sind nur extreme Tachycardien, die die Herzarbeit beeinträchtigen (Vorhofpfropfung), zu bekämpfen. Es ist nach diesen Gesichtspunkten nicht möglich die Mechanik des Herzens, gesehen am Herzlungenpräparat, ohne weiteres auf die Herzdynamik des Kindes zu übertragen. Im Gesamtorganismus folgt ohnehin die Funktion des Herzens nicht so streng dem Frank-Starling'schen Gesetz, sondern zeigt erhebliche Modifikationen, wenn man neueren Arbeiten (17) auf diesem Gebiet folgen darf. Aus den Werten der Schlagvolumina und den anatomischen Angaben der Kammergrösse könnte man annehmen, dass das kindliche Herz die Druckentwicklung für seine Förderarbeit unter günstigen Ausgangsbedingungen vollbringt. Eine Bestätigung lässt sich zur Zeit noch schwer geben.

Vom energetischen Standpunkt aus ist die Leistungssteigerung des kindlichen Herzens durch eine Frequenzzunahme zunächst wenig verständlich, denn sie soll weniger rationell sein als eine Minutenvolumenerhöhung durch Schlagvolumenvergrößerung (18). Nicht übersehen darf man aber, dass es auch ein Optimum für die Energieentfaltung des Herzens gibt und zwar im Verhältnis des Nutzeffekts zur Beanspruchung der Volumen- und Druckbelastung. Aus diesem Grund darf die frequenzbetonte Arbeitsweise des kindlichen Herzens bei der guten "Kapillarisation" nicht ohne weiteres als nachteilig und unrationell angesehen werden, denn hier wird offenbar schon normalerweise mit einem günstigen Wirkungsgrad gearbeitet. Erst bei übermässig hoher Schlagfrequenz mit dadurch unzureichender diastolischer Kammerfüllung ist eine therapeutische Zügelung der Tachycardie angebracht. Leichtere Frequenzerhöhungen bei der medikamentösen Kreislauftherapie sind also nicht als unzulängliche Herzbela-stungen anzusehen. Dagegen ist jeder Versuch, eine Brady-cardie mit Schlagvolumensteigerung zu erreichen, zumindest für das junge Kind abzulehnen.

Erst mit Beginn des Schulalters beginnt sich die Herzdynamik den Verhältnissen beim Erwachsenen langsam anzugleichen. Durch die zunehmenden körperlichen Belastungen entwickelt sich auch eine wesentliche Reservekraft des Herzmuskels, welche sicherlich durch ein massvolles körperliches Training unterstützt werden kann.

Ob ein stärkeres Training für die Muskelentwicklung des Herzens bei jungen Kindern vorteilhaft ist, bleibt fraglich.

2.) Zur funktionellen Kreislaufpathologie.

Schon im frühen Kindesalter sind Kreislaufstörungen nicht selten und fordern, wie anfangs schon erwähnt, eine besondere ärztliche Aufmerksamkeit. Wenn man von den angeborenen Herzfehlern und erworbenen Herzkrankheiten absieht, kann man in den cardiovasculären Dysfunktionen verschiedenster Genesen die Ursache des gestörten Kreislaufs finden. Eingangs wurde schon auf die postnatale Einstellphase des Kreislaufs kurz hingewiesen. Nicht alle Umstellungserscheinungen und Schwierigkeiten, welche im Übergang vom fetalen zum extrauterinen Leben auftreten, sind als pathologisch anzusehen und bedingen ein therapeutisches Eingreifen. In den ersten Lebenstagen, besonders bei Frühgeborenen, können aber, abgesehen von einer Überlastung des muskelschwachen linken Herzens, Regulationsstörungen des Kreislaufs hauptsächlich zentraler Genese stark in den Vordergrund treten. Hier ist dann aber nicht nur dem Kreislauf allein Beachtung zu schenken. Gleichzeitig müssen Atmung kontrolliert und Respirationsstörungen berücksichtigt werden, da diese aufs engste mit der Funktion des Kreislaufs verknüpft sind. Bei schweren Atemstörungen kann eine sekundäre Zirkulationsstörung einen Circulus vitiosus hervorrufen

und sowohl die Bekämpfung der Dyspnoe hemmen, wie auch die Kreislaufbehandlung zwecklos machen. In solchen Fällen ist neben der Sauerstofftherapie die Gabe von Weckmitteln erforderlich. Nicht alle zentralen Kreislaufstörungen, die in den ersten Tagen auftreten, sollte man aber in ursächlichen Zusammenhang mit respiratorischen Störungen bringen. Eine Zyanose mit stark wechselnder, zur Bradycardie neigender Herzfrequenz bei einem unauffällig atmenden Neugeborenen, gibt einen wichtigen Hinweis auf eine cardiovasculäre Dysfunktion, wenn eine muskuläre Herzinsuffizienz oder ein Vitium schon ausgeschlossen werden konnte. Diese Störungen sind den Kollapszuständen bei schwer dystrophischen Säuglingen ähnlich, die ebenfalls meist eine ausgesprochene Bradycardie aufweisen. Nach der Einteilung von Duesberg und Schroeder handelt es sich dabei um einen Entspannungskollaps. Solche Störungen der Kreislaufregulation mit Bradycardie und Hypotonie können offenbar gerade beim Säugling und Kleinkind auch reflektorisch ausgelöst werden und dann unter Umständen zum plötzlichen Tode führen. Möglicherweise spielt dabei oft ein Versagen des diencephal-hypophysär-andrenalen Systems eine wesentliche Rolle. Ebenso können aber auch Vagusreize, vor allem bei jungen Kindern, auf reflektorischem Wege zur Katastrophe führen. Auf die verschiedenartigen Kreislaufstörungen bei der foudroyanten Sepsis, die sowohl durch toxische Schäden des Zentralnervensystems, der Nebennierenrinde wie der Gefäße zustande kommen können,

sei nur ganz kurz hingewiesen. Schwere hypotone und bradycarde Kollapszustände treten in der Regel nur in verzweifelten Endstadien auf, welche dann auch ein Eingreifen in das Kreislaufversagen verlangen. Im übrigen kommen Kreislaufstörungen im Sinne des Entspannungskollapses, wenn man von der banalen Ohnmacht und dem vollausgeprägten orthostatischen Kollaps absieht, nur selten vor.

Ein mehr oder weniger ausgeprägter Spannungskollaps kann im Kindesalter bei nahezu allen schweren akuten Störungen auftreten, insbesondere bei der Säuglingstoxikose und bei schweren Infektionskrankheiten. Die Ursache des Spannungskollapses muss dabei keineswegs immer eine Oligämie sein, obwohl auch Blutverluste und Hämokonzentration kollapsartige Kreislaufdrosselungen hervorrufen. Der Spannungskollaps ist die Folge eines zentralen Erregungszustandes. Die verschiedensten abnormen Reize beeinträchtigen besonders die Kreislaufregulation. An erster Stelle sind als auslösende Ursache übersteigerte, pressorezeptorische, hypoxämische und toxische Reize zu nennen. Entscheidend ist bei einem Kreislaufkollaps, dass die übermässige Kreislaufdrosselung die Blutversorgung im Organismus erheblich stört. Ein stärkerer Blutdruckabfall ist dabei nicht festzustellen, auch die Blutdruckamplitude ist nicht immer deutlich reduziert, denn der erheblich gesteigerte elastische und periphere Widerstand gleichen das verkleinerte Schlag- und Minutenvolumen aus. Im Spannungskollaps

ist der Puls bei der Palpation nicht weich, sondern eher gespannt, wenn auch manchmal klein. Besonders hier zeigt sich, dass nicht dem Blutdruck allein bei der Beurteilung der Kreislaufverhältnisse Beachtung geschenkt werden muss. Vielmehr sind Venenfüllung, Lebergrösse, Hauttemperatur und Farbe, Herzgrösse und Töne, sowie der Spitzenstoss neben dem arteriellen Puls im Zusammenhang mit dem Gesamtbefinden des Patienten zu berücksichtigen. Besonders bei Dehydrationszuständen sollte auch eine echte Oligämie nicht übersehen werden, sowohl wegen der Hämokonzentration als auch im Hinblick auf ihre weiteren Folgen für die Hämodynamik. Es muss bemerkt werden, dass die Blutverteilung beim Spannungskollaps zum Teil vom Blutvolumen abhängig ist. Beim ausgeprägten Spannungskollaps ohne Oligämie ist die Haut stark cyanotisch und die Leber vergrössert, während dies bei schwerer oligämischer Kreislaufdrosselung nicht in gleicher Weise der Fall ist. Hier ist die Haut eher leicht livide und nur die Akren und Lippen zeigen ab und zu eine stärkere Cyanose. Selbstverständlich ist beim Spannungskollaps eine Unterscheidung bei normalem und vermindertem Blutvolumen für die Therapie von Bedeutung. Daneben müssen aber noch andere Momente, die sich aus der Gesamtsituation des Patienten ergeben, beachtet werden. Die Kreislaufdrosselung bei einer Herzinsuffizienz ist nicht dem Spannungskollaps gleichzustellen, was in der Therapie eine entscheidende Rolle spielt.

Eine der Kreislaufdrosselung nahestehende Form der cardiovascularen Dysfunktionen sind die hypertonen Regulationsstörungen. In der Regel entsteht die arterielle Hypertonie im Kindesalter durch eine Steigerung des elastischen und vor allem des peripheren Widerstandes ohne eine stärkere Senkung des Schlag- und Minutenvolumens. Hierin unterscheidet sich die Hypertonie vom Spannungskollaps. Bei akuten, schweren Erkrankungen im frühen Kindesalter kann es anfangs zur passageren Blutdrucksteigerung kommen, die dann in einen Spannungskollaps übergeht. Interessant ist auch die Beobachtung, dass es bei hohen Dosen (Überdosierung) von Antihistamin-Präparaten (Antistin und Avil) entweder zu einem Spannungskollaps oder zur "Hypertonie" bei gleichzeitiger Tachycardie (Graser (19)) kommen kann. Neben hypertonen Regulationsstörungen kommen im Kindesalter renale und zentrale Hypertonien vor. Zur Behandlung von Kreislaufstörungen mit erhöhtem Blutdruck kommen im allgemeinen Kreislaufanaleptica nicht in Frage, wenn man von einigen Substanzen (Dilatol und Vaskulat) absieht.

Als letztes hämodynamisches Kollapssyndrom ist der paralytische Kollaps zu nennen. Es handelt sich kreislaufmechanisch gesehen um eine übermäßige periphere Gefässerweiterung, bzw. um die Abnahme des peripheren Strömungswiderstandes, während das Minutenvolumen ansteigt. Der Blutbedarf der weitgestellten Gefäße kann vom Herzen nicht mehr gedeckt werden, obwohl dieses mit

einer maximalen Leistungssteigerung arbeitet. Der Puls ist weich und frequent, der diastolische Druck sehr stark gesenkt. Neben dieser übermässigen Gefässerweiterung beim hohen Fieber oder toxischer Gefässantonie, mit Verlust der Ansprechbarkeit auf die zentralen vasokonstriktorischen Impulse, gibt es auch zentrale Fehlsteuerungen des Vasomotorentonus. Auch die Hypodynamie Kreislaufstörung nach Schellong (20) steht dem paralytischen Kollaps nahe. Selbstverständlich muss auch beim paralytischen Kollaps die Gesamtlage des Patienten und die möglichen febrilen, toxischen, endokrinen und zentralnervösen Momente in Betracht gezogen werden.

Die hämodynamische Analyse der Kreislaufstörungen und deren pathologische Grundlagen ermöglichen heute eine recht genaue Bestimmung des therapeutischen Zieles. Erforderlich ist dazu noch eine differenzierte funktionelle Kreislaufdiagnostik für die Praxis. Die medikamentöse Beeinflussung der cardiovasculären Dysfunktionen, die im folgenden behandelt werden, kann, wie von verschiedenen Seiten betont wurde, nur im Rahmen eines allgemeinen Therapieplanes rationell durchgeführt werden.

Über die Wirkung von Kreislaufmitteln bei Kindern. =====

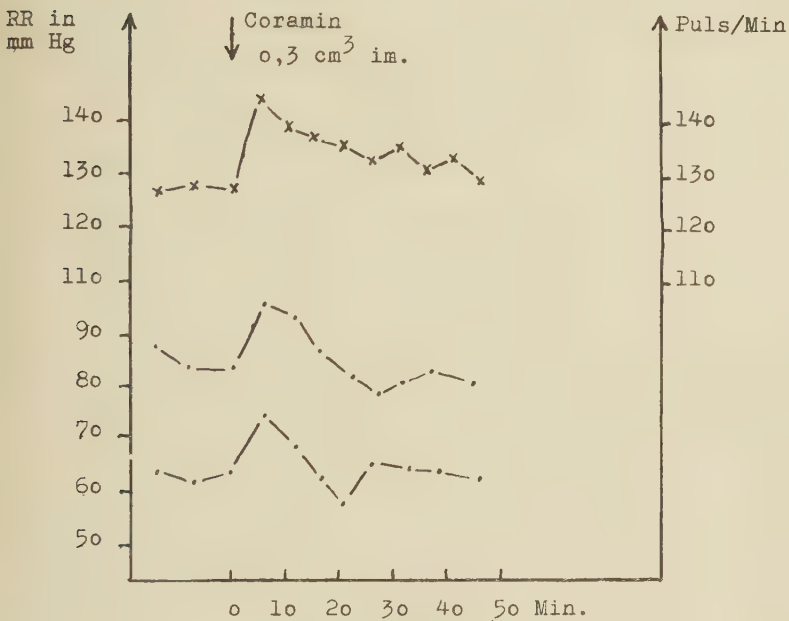
- 1.) Der Einfluss der kreislaufaktiven Substanzen auf die Zirkulationsverhältnisse bei gesunden Kindern.

Die verschiedenen genannten Kreislaufmittel zeigen in den einzelnen Abschnitten des Kindesalters nicht immer völlig

identische Effekte, was sich von den Ausführungen über die funktionelle Entwicklung des cardiovascularen Systems (werdende Funktionen im weiteren Sinn) ableiten lässt. Der Herz- und Gefässapparat, wie auch das neuro-hormonale System, dem die Kreislaufsteuerung unterliegt, besitzen in funktioneller Hinsicht eine grosse Variationsbreite, was sich auch in der Reaktion des Kreislaufs auf die einzelnen Analeptica in verschiedenen Altersstufen nachweisen lässt. Im frühen Kindesalter und zum Teil auch in der Präpubertät können vasokonstriktorische Mittel bei gesunden, nicht stärker kreislaufgestörten Kindern meist zu einem deutlichen Blutdruckanstieg und bei höherer Dosierung zu einer deutlichen spannungsartigen Kreislaufveränderung führen. Hingegen lässt sich wohl behaupten, dass im Schulalter und in der Pubertät derartige Substanzen weniger stark zur Auswirkung kommen. Da auch noch die konstitutionelle und konditionelle Reaktionsbereitschaft von Kind zu Kind unterschiedlich sein kann, darf eine Schematisierung des Kreislaufeffektes der zu besprechenden Analeptica bei Kindern nicht überwertet werden. Doch sind diese altersmässigen und individuellen Verschiedenheiten nicht so erheblich, dass sich die Wirkung der einzelnen Kreislaufmittel bei richtig gewählter Dosierung im Prinzip nicht charakterisieren liesse.

Die zentral angreifenden Kreislaufanaleptica, die hier zuerst besprochen werden sollen, rufen beim jungen Kind, insbesondere beim Säugling, in der Regel eine mehr oder

weniger ausgeprägte Steigerung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz hervor.



Coraminversuch bei einem 4 Monate alten gesunden Säugling.

Bei höheren Dosen kommt es zu einer allgemeinen Unruhe (Erregungszustand). Kleinere Dosen mit mässiger Blutdrucksteigerung und Pulsbeschleunigung führen zu einer Mobilisierung des Kreislaufs und Steigerung des Blutumlaufs. Die höheren Dosen aber, welche stärkere Blutdruck-erhöhungen und Unruhezustände bewirken, führen zu stärkerer Vasokonstriktion und damit zur Kreislaufdrosselung. Während in den ersten beiden Lebensjahren schon 0,5 ccm

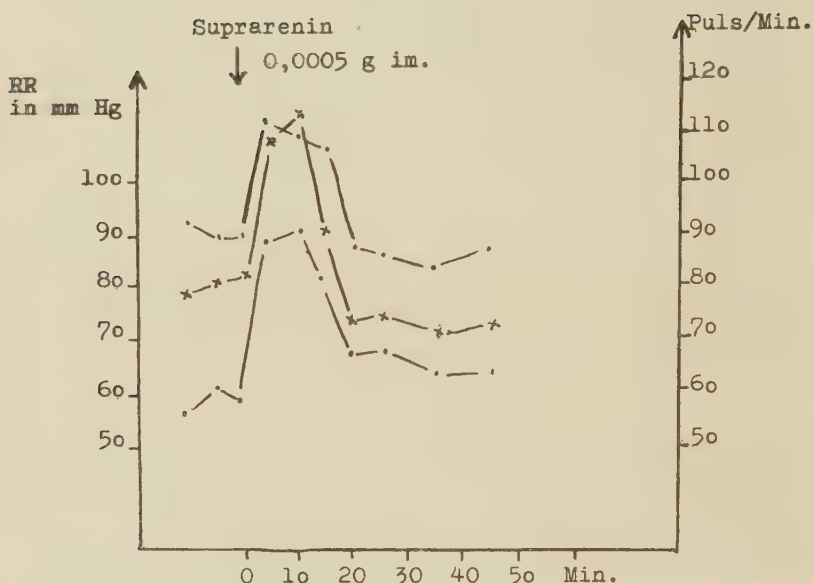
Cardiazol oder Coramin diese übersteigerte Vasomotorik bedingen können, werden von Kindern im Spiel- und Schulalter grössere Cardiazolmengen ohne unerwünschte Erregungssteigerungen und Widerstandserhöhung im Kreislauf vertragen. Insgesamt hat man festgestellt, dass die therapeutische Dosisbreite mit zunehmendem Alter grösser wird. Es muss aber betont werden, dass die, bei gesunden Kindern einen optimalen ergotropen Kreislauffeffekt bewirkenden Cardiazolmengen, auf keinen Fall den unter Umständen erforderlichen therapeutischen Dosen gleichgesetzt werden dürfen. Immerhin kann man aus den Kreislaufbefunden bei gesunden Kindern schliessen, dass im frühen Kindesalter nur kleine Coramin- und Cardiazolmengen angewendet werden sollen. Sind Dosen von 0,3 ccm unwirksam geblieben, so kann man in kürzester Zeit eine höhere Dosis nachgeben, denn die verhältnismässig kurze Wirkungsdauer von 10 - 20 Min. lässt eine wiederholte Injektion ohne weiteres zu. Es muss aber erwähnt werden, dass die eigentliche pharmacodynamische Wirkungsphase, die vor allen Dingen für den Kreislauf in Betracht kommt, oftmals schneller abklingt, als die durch das Medikament bei den Kindern hervorgerufene Unruhe.

Strychnin, insbesondere auch Strychninderivate, können bei jungen Kindern in ihrer Kreislaufwirkung schwer beurteilt werden, da die kreislaufwirksame therapeutische Dosis nach den Erfahrungen von Graser zu nahe der toxisch konvulsiven kommt. Schon durch kleine Mengen können

unter Umständen schwerste generalisierte tetanische Krämpfe ausgelöst werden. Jenseits des Kleinkindesalters jedoch lassen sich die Strychninpräparate verwenden. Aber auch hier kommt es darauf an, möglichst kleine Dosen von weniger als 5 mg zu wählen, wenn man eine Kreislaufmobilisation erzielen will.

2.) Die Wirkung der vorwiegend peripher angreifenden Kreislaufmittel bei gesunden Kindern.

Das Ephedrin hat wegen seines starken vasokonstriktorisches Effekts und der damit verbundenen Nebenwirkungen als Kreislaufanaleptikum in der Kinderheilkunde keinen Anklang gefunden, während dem Adrenalin bzw. Suprarenin durchaus Beachtung zukommt. Aus diesem Grunde soll hier zunächst kurz auf die Adrenalinwirkung bei Kindern eingegangen werden. Im frühen Kindesalter führt die Substanz im Durchschnitt zu einer Puls- und Blutdrucksteigerung. Eine deutliche Minutenvolumenvergrößerung konnte bei kleinen Dosen nicht nachgewiesen werden, so dass man annehmen muss, dass beim jungen Kind das Adrenalin in der Regel einen vasokonstriktorisches Effekt besitzt.

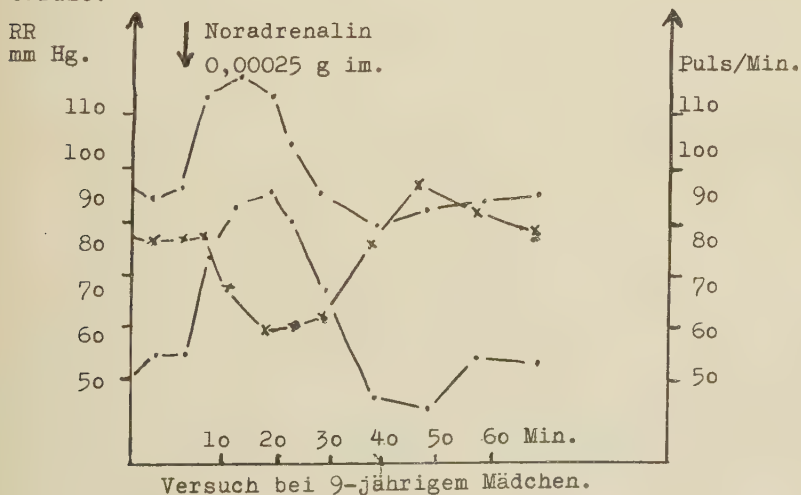


Versuch bei 9-jährigem Mädchen.

Bei älteren Kindern hängt die Kreislaufwirkung des Adrenalins weitgehend von der gewählten Dosis und der Ausgangslage des Kreislaufs ab. Bei grösseren Adrenalinmengen setzt sich wie bei den meisten Brenzkatecholaminen die Vasokonstriktion derart durch, dass es zu einer ausgesprochenen Kreislaufdrosselung kommt. Gelegentlich kann es dabei durch eine Gegenregulation zu einer Senkung der Pulsfrequenz kommen. Bei mittleren und kleinen Dosen ist die Reaktion des Kreislaufs unterschiedlich. Von den Untersuchungen, die Wezler und Thauer (21) durchführten, weiss man, dass Adrenalin bei einer histotropen Ausgangslage eine ergotrope Kreislaufmobili-

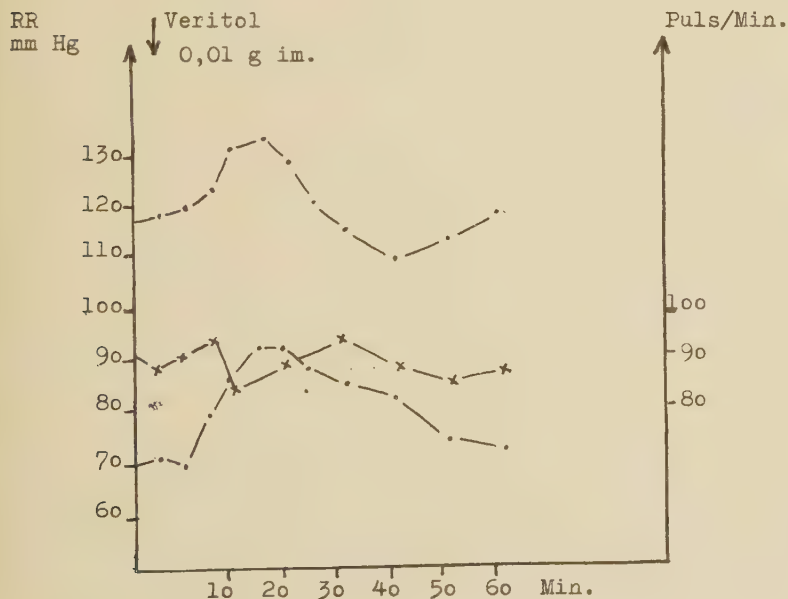
sierung hervorrufen kann und umgekehrt bei einer ergotropen Ausrichtung des Kreislaufs eine Drosselung des Blutumlaufs bewirkt. Eine solche unterschiedliche Beeinflussung des Kreislaufs durch Adrenalin bzw. Suprarenin lässt sich nicht selten auch bei älteren Kindern beobachten. Der Effekt des Adrenalins auf den normalen Kreislauf hält in der Regel 20 Minuten an. Dabei sind Unruhe und Erregungszustände nur bei überhöhten Dosen zu erwarten.

Das Noradrenalin, das in den letzten Jahren in die Kreislauftherapie eingeführt wurde, bewirkt auch bei Kindern durchweg eine Blutdrucksteigerung, der ein vasokonstriktorischer Effekt zugrunde liegt. Zugleich setzt sich bei Kindern auf gegenregulatorischem Wege eine Bradycardie durch. Bei kleinen Noradrenalin-dosen von 0,1 mg/kg Körpergewicht kommt es schon zu einem merklichen Anstieg des diastolischen Blutdruckes und einer mässigen Bradycardie.



Höhere Einzeldosen sind bei Kleinkindern deshalb nicht unbedenklich, weil die damit verbundene stärkere Bradycardie und Blutdrucksteigerung zu einer erhöhten Belastung der Herzkraft führt. Therapeutisch sollte, wie noch später auszuführen sein wird, Noradrenalin in der Regel nur mit dem intravenösen Dauertropfapparat appliziert werden. Über den Einfluss der intravenösen Dauertropfinfusion des Noradrenalins auf den Kreislauf des gesunden Kindes liegen verständlicherweise keine Erfahrungen vor. Zu den vorwiegend vasokonstriktorisches Substanzen zählt auch das Veritol, das nur in sehr kleinen Dosen zu einer flüchtigen Ankurbelung des Kreislaufs führen soll. Über die perorale Wirkung von Veritol bei Säuglingen im Hinblick auf Herzfrequenz und Blutdruck berichteten kürzlich Walther und Wolfschlag (22). Sie konnten feststellen, dass mit zunehmender Dosierung von $1/2$ - $1\ 1/2$ mg/kg Körpergewicht die Erhöhung des mittleren Blutdrucks parallel ging, während die Pulsfrequenz keine deutliche Zunahme zeigte, ja in manchen Fällen eher leicht absank. Nach ihren Angaben soll $1/2$ mg Veritol /kg Körpergewicht eine Blutdrucksteigerung um 10 mm Hg., 1mg/kg um 20 mm Hg. und $1\ 1/2$ mg/kg um 31 mm Hg. bewirken. Gleichzeitig soll mit zunehmenden Dosen die Wirkungs-dauer geringfügig verlängert werden. Die von den Autoren mitgeteilten Resultate stimmen abgesehen von den Normalwerten des Blutdrucks im wesentlichen mit den eigenen Beobachtungen der Mainzer Klinik überein.

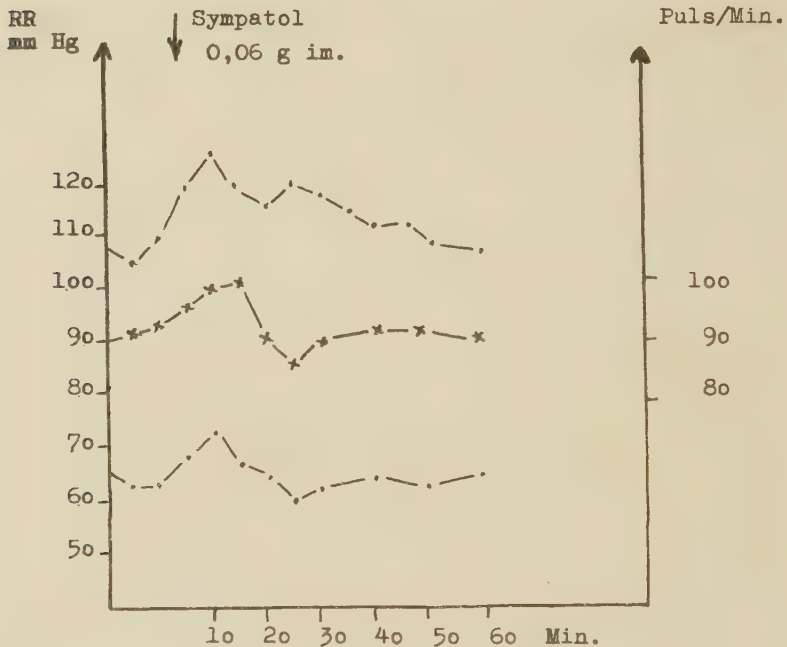
Es kann aber hinzugefügt werden, dass schon eine Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht nach orientierenden kreislaufanalytischen Untersuchungen zu einer erheblichen Kreislaufdrosselung durch Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes führt. Die Wirkungsdauer ist nach den eigenen Beobachtungen in der Regel auf 30 - 40 Minuten beschränkt. Intravenöse und intramuskuläre Veritolgaben haben bei gleicher Dosierung eine stärker vasokonstriktorische Wirkung, die schon nach 5 - 10 Minuten nach der Injektion ihren Höhepunkt erreicht.



Versuch bei 9-jährigem Mädchen.

Die Eigenschaften des Veritols lassen es am ehesten zur Therapie hypotoner Kreislaufstörungen verwenden.

Das Sympatol führt in der Regel nicht zu einer ausgesprochenen Vasokonstriktion (Wezler u.a.), sondern zu einer ausgeglichenen Kreislaufmobilisierung mit einer leichten Erhöhung des Zeitvolumens.

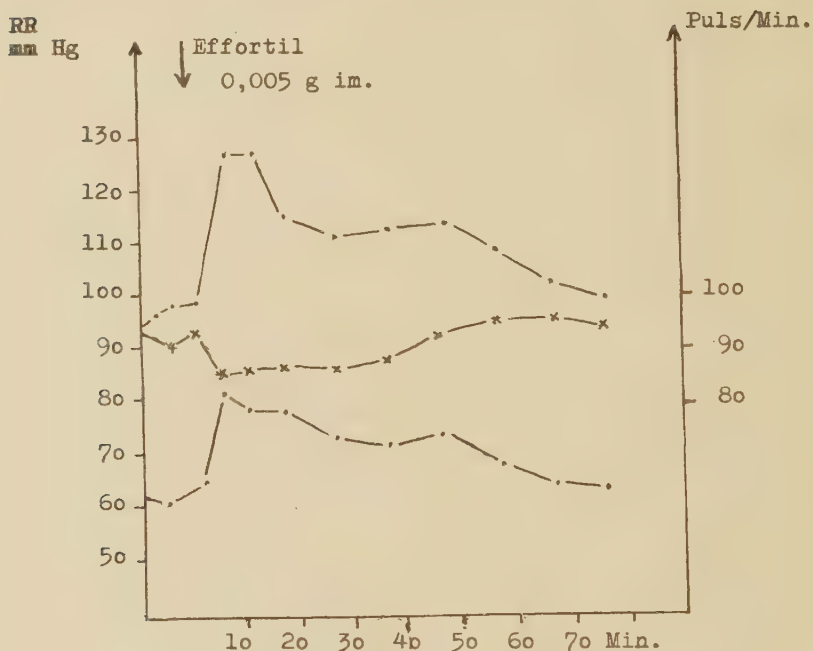


Versuch bei 9-jährigem Mädchen.

Bald nach seiner Einführung in die Kreislauftherapie, hat es auch in der Kinderheilkunde Berücksichtigung gefunden. So konnte Rominger (23) bereits 1932 darauf hinweisen, dass man Sympatol mit gutem Erfolg an Stelle des Adrenalins anwenden könne und dabei noch den Vorteil der grösseren Dosierungsbreite habe. Seitdem ist das Sympatol sehr häufig in der Kinderheilkunde, wie aus der

Literatur (24) ersichtlich, als Kreislaufmittel zur Anwendung gekommen. Dabei hat sich ergeben, dass die perorale Applikation auch bei jungen Kindern nicht immer von einer deutlichen Kreislaufwirkung gefolgt ist. Durch eine zufällige Beobachtung konnten wir feststellen, dass ein Kleinkind fast 10 ccm der handelsüblichen Sympatol - lösung ohne besondere Auswirkung auf Puls, Blutdruck und das Gesamtverhalten vertrug. Auf Grund dieser Erfahrung wird das Sympatol häufig nur noch per Injectionem gegeben. Die Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz ist bei kleinen Dosen recht gering, doch kann man in kreislaufanalytischen Untersuchungen bei älteren Kindern ebenso wie bei Erwachsenen eine Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens feststellen, die bei höheren Dosen etwas stärker in Erscheinung tritt. Die Verträglichkeit des Sympatols ist wegen seiner ausgeglichenen Kreislaufwirkung recht gut und wie schon oben gesagt, auch seine Dosierungsbreite recht gross. Die Wirkungsdauer beträgt im Durchschnitt 30 - 40 Minuten. Säuglinge vertragen ohne weiteres 0,2 - 0,3 ccm der 10%igen Sympatollösung auch bei intravenöser Injektion, mit zunehmendem Alter lässt sich die Dosis entsprechend bis auf 1 bzw. 2 ccm beim Jugendlichen erhöhen.

Effortil ist dem Sympatol ähnlich, wirkt aber stärker und länger auf den Kreislauf ein (Delius).

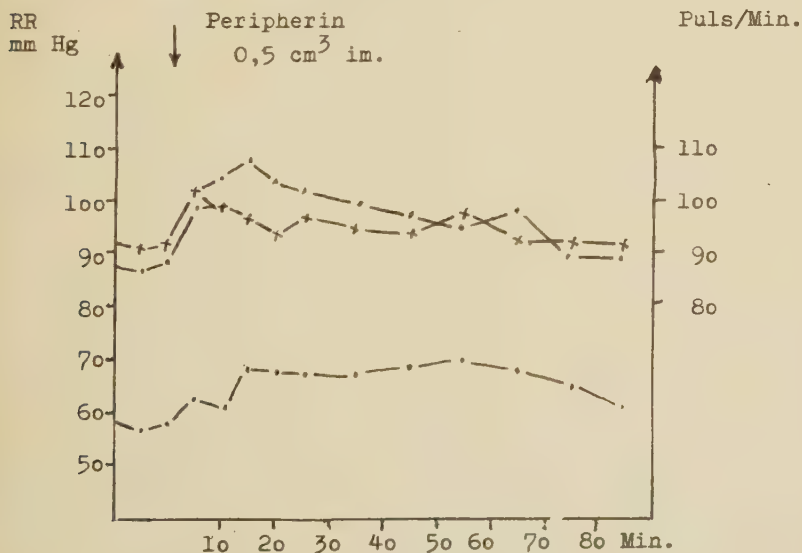


Versuch bei 9-jährigem Mädchen.

Auch ist seine Kreislaufwirkung nach peroraler Gabe deutlicher und zuverlässiger als beim Sympatol. Nach eigenen Untersuchungen führen 2 - 4 mg Effortil beim Säugling per os gegeben in der Regel zu einer mässigen Steigerung des diastolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude. Die Pulsfrequenz nimmt meist weder deutlich zu noch ab. Bei der intravenösen und intramuskulären Injektion von 2 - 4 mg Effortil kommt es beim Kleinkind ebenfalls zu einer massvollen Steigerung des diastolischen

Druckes und der Blutdruckamplitude. Die Wirkungsdauer hält 1 - 2 Stunden an. Bei hohen Dosen überwiegt, wie auch Delius beim Erwachsenen feststellen konnte, ein zur Kreislaufdrosselung führender vasokonstriktorischer Effekt. Bei älteren Kindern wirken Effortilgaben, welche nicht zu sehr starken Blutdruckerhöhungen führen, ebenso wie beim Erwachsenen kreislaufmobilisierend. Ähnlich wie das Effortil wirkt Ephecor.

Das Peripherin besitzt nach eigenen Beobachtungen einen etwas stärker tonisierenden Effekt als das Effortil. Auch beim kindlichen Kreislauf kommt es in der Regel bei mittleren Dosen zu einer mässigen Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes. Zugleich führt das Peripherin zu einer, je nach der angewandten Dosis, mehr oder weniger starken Beschleunigung der Herzfrequenz.



Versuch bei 9-jährigem Mädchen.

Stärkere Erhöhung des diastolischen Drucks und der Pulsfrequenz bei höheren Peripheringaben bewirken meist auch eine deutliche Vasokonstriktion und können unter Umständen zu subjektiven Beschwerden und Unruhezuständen führen. Zwischen der oralen und intramuskulären Anwendung einerseits und der intravenösen Applikation auf der anderen Seite ist ein sicherer Unterschied auf die Kreislaufwirkung bei Kindern, wie ihn Knebel (25) bei Erwachsenen angibt, nicht festzustellen. (Unveröffentlichte Untersuchungen von Graser). Die Wirkungsdauer des Peripherins entspricht der des Effortils und beträgt 1 - 2 Stunden, doch hält in einem Teil der Fälle die Wirkung mehr als 3 Stunden an. Ganz allgemein kann man sagen, dass von Kindern kleine Peripheringaben, die nicht zu stärkeren Pulsbeschleunigungen führen, gut vertragen werden. Bei Säuglingen reichen 1 - 2 Tropfen bzw. 0,1 ccm Peripherin aus, um eine nachhaltige Kreislaufwirkung hervorzurufen. Bei Schulkindern kann man durchschnittlich bis zu 10 Tropfen bzw. 0,5 ccm Peripherin ohne Bedenken geben.

Ausgesprochene Coffein- und Theophyllinpräparate werden in der Kinderheilkunde als Kreislaufmittel selten verwendet. Ihre Wirkung auf das Herz- und Gefäßsystem wird bekanntlich nicht einheitlich beurteilt. Offenbar ist eine gefässerweiternde Wirkung nicht immer festzustellen oder bleibt möglicherweise auf bestimmte Gefäßgebiete beschränkt. Im Vordergrund steht die diuretische Wirkung der Theophyllinpräparate, welche in der Haupt-

sache in diesem klinischen Indikationsbereich Verwendung findet. Die wenigen, zur Verfügung stehenden Beobachtungen mit Coffein, Euphyllin und Deriphyllin, sowie den neuen Dihydroxylpropyl-Verbindungen des Theophyllins, lassen keine ausreichende Beurteilung über ihre Wirkung auf den kindlichen Kreislauf zu.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl die zentralen Analeptica, wie auch die Brenzkatecholamine und die Kombinationspräparate dieser Substanzen bei älteren Kindern in kleinen Dosen einen kreislaufmobilisierenden Effekt besitzen, während sie in höheren Gaben mehr oder weniger stark vasokonstriktorisch wirken. Starke Blutdrucksteigerungen, insbesondere diastolische Druckerhöhungen, beruhen meist auf einer vasokonstriktorisches Erhöhung des peripheren Widerstandes.

Die Kreislaufmittel besitzen in der Regel weder einen indirekten, noch einen direkten nachhaltigen Einfluss auf die Funktion des Herzens, wenn man von der inotropen Wirkung mancher Brenzkatecholamine und dem Weichmachereffekt der Theophyllinverbindungen absieht. Dies gilt besonders für das junge Kind, das nach den kreislaufanalytischen Untersuchungen von Graser in den ersten beiden Lebensjahren sein Schlagvolumen kaum zu steigern vermag. Aus diesem Grunde sind derartige Substanzen, da sie nicht zu einem gesteigerten Schlagvolumen des Herzens und damit zu einer Erhöhung des Minutenvolumens führen, im frühen Kindesalter nur dann am Platze, wenn sie eine mehr oder

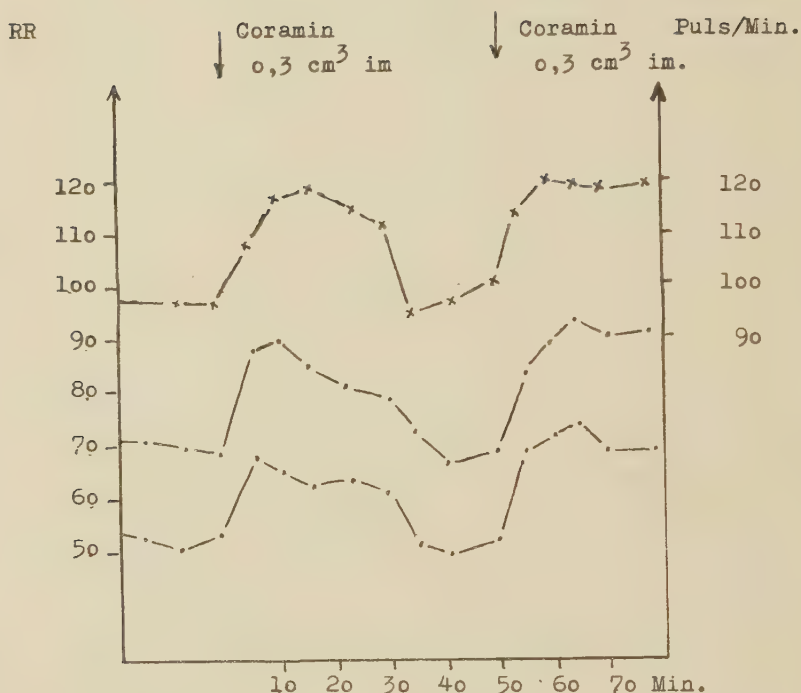
weniger starke vasokonstriktorische Wirkung entfalten und diese therapeutisch nutzbringend sein kann.

Die therapeutische Anwendung von Kreislaufmitteln bei Kindern.

1.) Zentral angreifende Analeptica.

Die zentral angreifenden Analeptica, insbesondere das Cardiazol und Coramin sollten entsprechend ihrem Angriffspunkt nur dann angewendet werden, wenn zentral bedingte Kreislaufinsuffizienzen (Vasomotorenparese) vorliegen. In der Regel spielt die Vasomotorenlähmung in der Kreislaufpathologie keine beherrschende Rolle. Dies gilt auch für Kinder im Spiel- und Schulalter. In diesen Altersgruppen begegnet man schweren zentralbedingten Kreislaufstörungen nur gelegentlich bei Infektionskrankheiten. Dabei ist die reine Vasomotorenparese ohne Pulsfrequenzsenkung, welche man hämodynamisch mit dem paralytischen Kollaps vergleichen kann, äusserst selten. In solchen Fällen führen die zentralen Analeptica bei plötzlich einsetzenden Kreislaufverschlechterungen zu gutem Erfolg. Da ihre Wirkung im allgemeinen sehr flüchtig ist, ergänzt man sie am besten mit einem peripher angreifenden Analepticum. Zu diesem Zweck stehen verschiedene Kombinationspräparate zur Verfügung. Auch bei schweren neurogenen Kollapszuständen, die als Entspannungskollaps in

Erscheinung treten, sind die zentralen Analeptica indiziert. Interessanterweise empfiehlt Kirchhoff (26) bei solchen Zuständen neben Cardiazol und Coramin auch Peripherin, das neben dem peripheren Angriffspunkt seiner Ephedrinkomponente auch durch die zentrale Wirkung des Ephedrins und Theophyllins ausgezeichnet ist. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei älteren Kindern stehen die therapeutischen Verhältnisse im frühen Kindesalter. Bei Früh- und Neugeborenen (27), sowie bei dystrophischen Säuglingen und Kleinkindern (28), wie Enteritiskranken (29) gelegentlich auch bei cerebral geschädigten Patienten, findet man meistens bradycarde Kreislaufschwächen und Kollapszustände (Entspannungskollaps), die prompt und gut auf zentralangreifende Kreislaufmittel ansprechen, solange die "Zentren" noch reagieren. In diesen Fällen wirken auch nach den Erfahrungen der Mainzer Kinderklinik nur zentrale Kreislaufanaleptica durchgreifend, die allerdings unter Umständen in kleinen Zeitabständen verabreicht werden müssen.



Kreislaufschwäche mit Bradycardie und Hypotonie bei 3 Mon.altem Säugling mit Bronchitis bei Dystrophie unter Coramin.

In leichten Fällen, in denen es nicht zum bedrohlichen Kreislaufversagen kommt, lässt sich die Störung meist durch orale Cardiazol- oder Coramin- bzw. Veriazolgaben ausgleichen. In allen ernsten Fällen, bei denen eine erhebliche Bradycardie und oft ein kaum fühlbarer weicher Puls vorliegt, sollte man Coramin oder Cardiazol parenteral verabfolgen und zwar bei Säuglingen und Kleinkindern in Dosen von 0,3 - 0,5 ccm intramuskulär oder, wenn möglich, auch intravenös. Führt die Behandlung mit zentralen Ana-

leptica in solchen Fällen nicht zu einem deutlichen Erfolg, so muss man daran denken, ob die Bradycardie und das Kreislaufversagen nicht doch durch eine cardiale Störung bedingt sind. In erster Linie kommt dann als Ursache eine Überleitungsstörung bzw. ein AV-Block in Betracht. Man sollte immer, wenn die Pulsfrequenz im Säuglingsalter unter 80 Schläge/min. absinkt, eine solche cardiale Störung in Betracht ziehen.

Dabei muss man in solchen Fällen in der Dosierung mit Herzglykosiden vorsichtig sein, da bekanntlich höhere Dosen die Überleitungsstörungen im Sinne einer toxischen Wirkung fixieren und verstärken können. Neben zentralen Analeptica können hier vielleicht Adenosinpräparate von therapeutischem Wert sein. Ob dabei auch das Kalium chloratum, welches beim Erwachsenen in der Behandlung der Überleitungsstörungen des Herzens eine Rolle spielt, therapeutisch in Frage kommt, ist nicht bekannt. Man kann also sagen, dass in der Kinderheilkunde die zentralen Analeptica besonders bei Kreislaufstörungen und Kollapszuständen im frühen Kindesalter, die mit einer Bradycardie einhergehen, wesentlichen therapeutischen Nutzen bringen und nicht durch andere Präparate zu ersetzen sind.

2.) Peripher angreifende Analeptica.

Unter den peripher angreifenden Kreislaufmitteln kommt dem Adrenalin bzw. Suprarenin in der Kinderheilkunde nur eine begrenzte therapeutische Bedeutung zu. Immerhin gilt es auch heute noch als Mittel der Wahl bei der Bekämpfung des anaphylaktischen Schocks, insbesondere der akuten Serumzwischenfälle. Dies hat 1951 nochmals ausdrücklich Kleinschmidt (30) festgestellt und stimmt damit durchaus mit der Ansicht namhafter Internisten, wie Wenig und Brugsch (s. Brugsch: Herz- und Gefäß-Krankheiten, Stuttgart (1948), s. Hirzel) überein. Ebenso wie zur Behandlung der schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf artfremdes Serum, wird es auch zu deren Prophylaxe verwendet. Es gibt dazu verschiedene Behandlungsvorschläge, die alle im Prinzip darauf hinweisen, dass man zusätzlich zur Serumgabe Adrenalin intramuskulär injiziert. Am gebräuchlichsten ist wohl das von Besredka mit zusätzlichem Adrenalin-Schutz vorgeschlagene Verfahren. Im allgemeinen werden dabei Suprarenindosen von 0,5 ccm ohne Zwischenfälle vertragen. Halpern (31) hat in seinen ausgedehnten tierexperimentellen Studien zum Kollapsproblem festgestellt, dass im Gegensatz zu anderen schweren kollapsartigen Kreislaufstörungen, das Adrenalin beim Histaminkollaps dem Desoxycorticosteron und Cortison eindeutig überlegen ist. Im übrigen findet das Suprarenin eigentlich nur noch bei der Behandlung des plötzlichen Herzstillstandes Verwendung. Dabei sollen kleine Adrenalin-dosen intracardial injiziert werden. Offenbar kann das

Adrenalin nur beim plötzlichen reflektorischen Herzstillstand (Vagustod), neben anderen therapeutischen Massnahmen zur Wiederbelebung des Herzens beitragen. Beim völligen Herz- und Atemstillstand, der bei schwerkranken Säuglingen in der Klinik öfters zu intracardialen Suprareinigaben Anlass gibt, sieht man kein Ingangkommen der Herzaktion. Sicher handelt es sich dabei in den meisten Fällen nicht um reflektorische Formen des Herzstillstandes. Aus diesem Grunde erscheint die intracardiale Adrenalinapplikation nur dann sinnvoll, wenn ein plötzliches Herzversagen auf reflektorischem Wege eintritt und die Injektion dann sofort erfolgen kann. Dazu muss noch erwähnt werden, dass die Wiederbelebung des Herzens, wenn sie 3 - 4 Minuten nach dem völligen Stillstand erst versucht wird, recht zweifelhaft ist, weil die Unterbrechung der cerebralen Durchblutung in der Zwischenzeit schon schwere cerebrale Schäden gesetzt haben dürfte.

Auch das Noradrenalin zählt nicht zu den in der Pädiatrie besonders gebräuchlichen Kreislaufmitteln. Im wesentlichen scheint es nur zur Bekämpfung des paralytischen Kollapses angezeigt, da seine ausgesprochene vasokonstriktorische Wirkung mit einer Bradycardie verbunden ist. Wenn es dabei, wie klinische Berichte andeuten, noch zur Wirkung kommt, wo andere Kreislaufmittel ohne Einfluss auf die Gefäßatonie bleiben, so ist die Kreislauftherapie mit dem Noradrenalin zweifellos um ein sehr nutzbringendes Medikament bereichert. Das Noradrenalin wird wegen seiner kurzen

Wirkungsdauer am besten mittels intravenöser Dauertropf-
infusion einer normotonischen Lösung laufend gegeben.
Dabei soll die Dosierung so geregelt sein, dass 0,2γ pro
kg pro Min. einfließen. Man verfügt noch nicht über genü-
gend klinische Erfahrung, um über die Wirksamkeit dieses
therapeutischen Vorgehens ein abschliessendes Urteil ab-
zugeben; immerhin konnten in Einzelfällen recht gute Er-
folge mit Noradrenalin erzielt werden. Während bei sehr
frequentem, weichem, fliegendem Puls und stark erniedrig-
tem Blutdruck mit anderen peripheren Kreislaufmitteln
kein Einfluss mehr auf den Kollapszustand zu erreichen
war, trat unter Noradrenalin, besonders mit der Dauertropf-
infusion, eine deutliche Besserung der Kreislaufverhält-
nisse ein. Von wesentlicher Bedeutung für die Beurteilung
der Noradrenalinbehandlung in bezug auf die in Frage
kommenden Kollapsfälle ist wohl die intravenöse Dauer-
tropfinfusion und die Beherrschung dieser bei jungen
Kindern nicht ganz einfachen Technik. Wenn es sich bestä-
tigen sollte, dass die so schwer beeinflussbaren paraly-
tischen Kollapszustände durch Noradrenalin sicher wirk-
sam bekämpft werden können, wird dieses Mittel auch in
die Kollapsbehandlung in der Kinderklinik einbezogen.

Das Veritol ist in der Kinderheilkunde hauptsächlich
bei hypotonen Formen der Kreislaufschwäche zur Anwen-
dung gekommen. Es bewirkt eine rasche Steigerung des ab-
gesunkenen Blutdrucks, wenn es sich nicht um einen echten
paralytischen Kollaps handelt. Besonders bei

auftretenden Kreislaufschwächen während Infektionskrankheiten, die durch ein Absinken des mittleren Blutdrucks gekennzeichnet sind, kommt das Veritol in Anwendung. Dies haben auch Dieckhoff (32) und Mamier (33) und neuerdings Bolt (34) in ihren Arbeiten hervorgehoben. In der Regel setzte sich aber die von Fürstchen empfohlene Behandlung der Kreislaufschwäche bei Infektionskrankheiten mit Veriazol durch. Nur bei unruhigen und ausgesprochen tachycarden Zuständen mit abgesunkenem Blutdruck scheint es vorteilhaft, das Veritol ohne Kombination mit Cardiazol (Veriazol) zu verabreichen. Bleibt eine solche Kreislaufstörung länger bestehen, z.B. bei akuten schweren Infektionskrankheiten, so wird man mit der von Fürstchen (35) angegebenen dreimaligen Veritol- bzw. Veriazolgabe in 24 Stunden nicht auskommen, sondern muss die vorgeschlagenen Dosen unter Umständen alle 2 - 3 Stunden geben. Liegt eine anhaltende Kreislaufschwäche vor, so lassen sich die häufigen Veritol- bzw. Veriazolgaben vermeiden, wenn man ein längerwirkendes Kreislaufanalepticum gibt, was auch bei schweren, nachhaltigen Kreislaufschwächen angebracht ist.

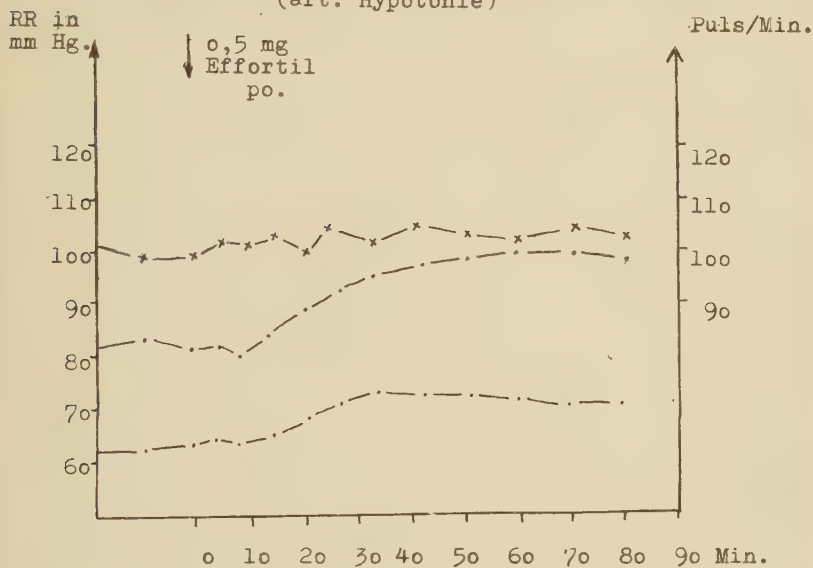
Das Suprifen lässt sich ebenso wie das Veritol bei hypotonen Kreislaufschwächezuständen geben. Es hat dabei den Vorzug, dass seine blutdrucksteigernde Wirkung im Gegensatz zum Veritol und Effortil nicht gelegentlich zur erheblichen Herabsetzung der Herzfrequenz führt, wie eine eingehende Prüfung an 50 Kindern (nach unveröffentlichten Untersuchungen von Graser) ergab.

Das Sympatol besitzt eine ausgeglichene Kreislaufwirkung, weshalb es sich allgemein zur Prophylaxe und Behandlung leichter Kreislaufstörungen durchsetzen konnte. Auch in der Kinderheilkunde wird Sympatol (36) sehr gerne als Kreislaufmittel verwendet. Bei schweren Kollapszuständen ist aber, wie dies auch Brugsch feststellte, seine Wirkung nicht intensiv genug; auch dann nicht, wenn es subkutan, intramuskulär oder intravenös appliziert wird. Am sichersten zeigt das Präparat seine Wirkung bei der Behandlung von Kreislaufschwächen, die mit einer Drosselung des Blutumlaufs einhergehen, da es, wie schon betont, keinen ausgesprochenen vasokonstriktorischen Effekt besitzt. Da aber seine Wirkungsdauer recht begrenzt ist, muss es entsprechend häufig gegeben werden, wenn man nicht die intravenöse Dauertropfinfusion anwenden will. Im Gegensatz zum Adrenalin zeigt das Sympatol keine nachteiligen Wirkungen, wie es auch von verschiedenen Autoren im kinderärztlichen Schrifttum betont wird.

Da das Sympatol per os als Kreislaufmittel keine sichere Wirkung entfaltet und seine Wirkungsdauer verhältnismässig kurz ist, ist das ihm pharmakodynamisch nahestehende Effortil vorzuziehen, da es diese beiden Nachteile nicht besitzt.

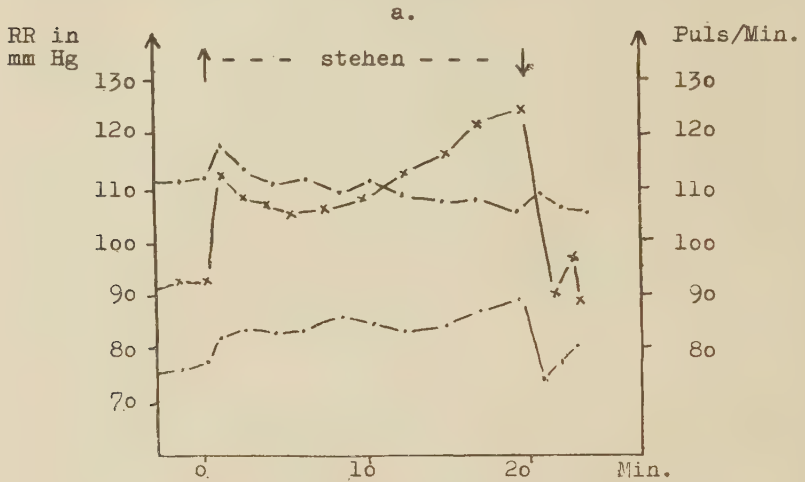
Das Präparat wurde längere Zeit als peripheres Kreislaufmittel in der Klinik angewendet und erprobt.

Blutdruckwirkung von Effortil
bei einem 10-jährigen Jungen mit Angina lacunaris
(art. Hypotonie)

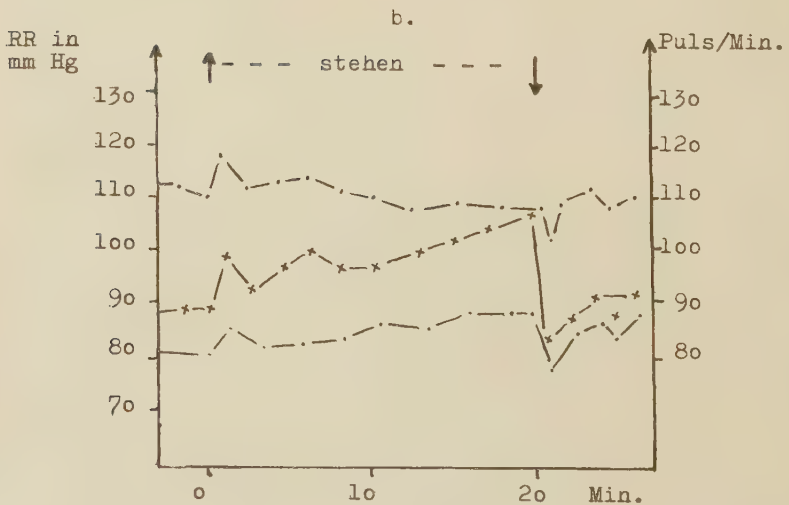


Dabei zeigte sich, dass Effortil sich nicht nur zur Bekämpfung von Kreislaufregulationsstörungen eignet, was besonders in Stehversuchen bei orthostatischen Kreislaufstörungen nachweisbar war, sondern auch bei dem Spannungskollaps günstig wirkt.

Einfluss des Effortils auf die hypotone Kreislaufregulationsstörung.



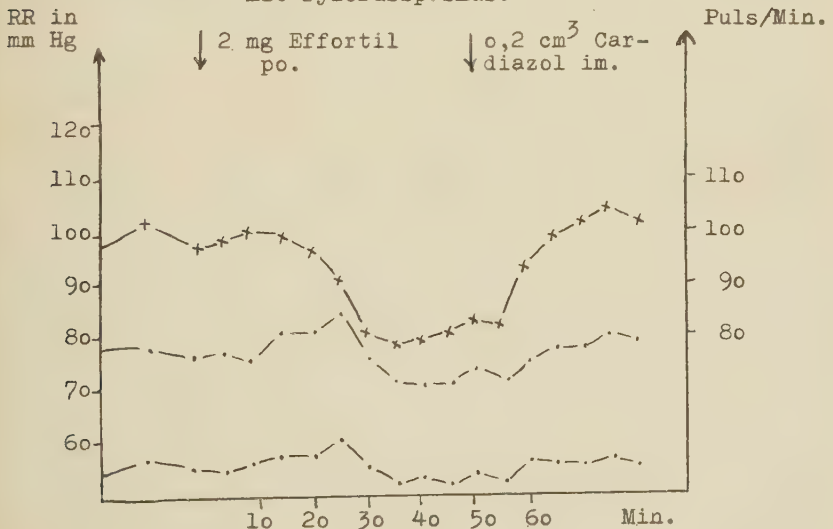
a. Stehversuch
ohne Effortil



b. Stehversuch
nach 1 x 10 mg Effortil po. mit orthostat. Kreislaufstörung
bei Patient K.B., 9 Jahre q

Hier kommt es weniger zu ausgeprägten Blutdrucksteigerungen, als zu einer Normalisierung der Blutdruckwerte mit einer Amplitudenzunahme. Diese Wirkung tritt auch nach oraler Applikation deutlich ein. Die bei akuten Infektionskrankheiten auftretenden Kreislaufdrosselungen lassen sich daher recht günstig durch Effortil beeinflussen. In dieser Hinsicht stimmen die eigenen Beobachtungen mit denen von Bolt und Wullen überein. Bei Säuglingen liess sich wiederholt mit dem Blutdruckanstieg ein deutliches Absinken der Pulsfrequenz feststellen.

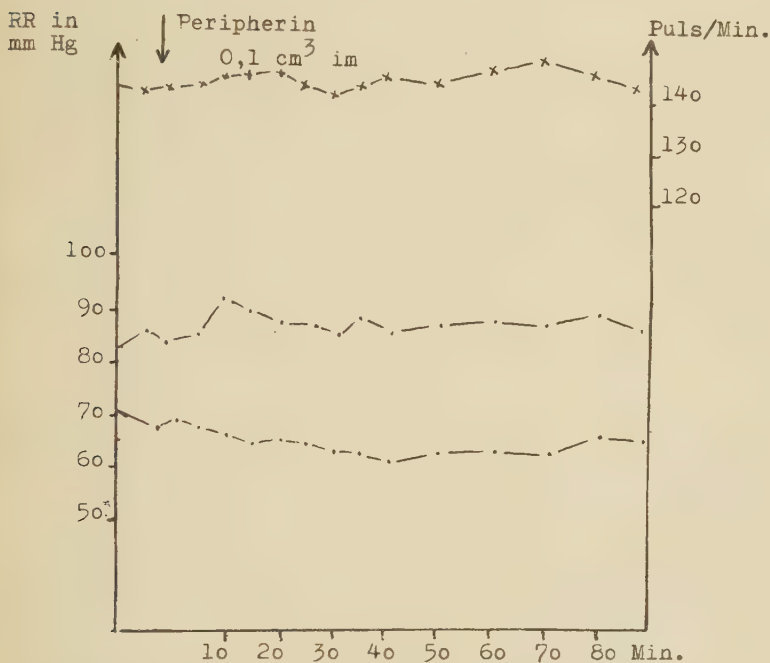
Effortileffekt bei einem dystrophen Säugling von 7 Wochen
mit Pylorusspasmus.



Da sich unter Effortil auch einmal ein schwerer Entspannungskollaps ausbildete, sollte man mit seiner Verwendung bei der Behandlung von Kreislaufstörungen im Säuglingsalter zurückhaltend sein. Bei älteren Kindern wurden unter Effortil keine unerwünschten Kreislauffeffekte oder sonstige Nebenwirkungen beobachtet. Selbst bei rascher intravenöser Injektion im Stehversuch traten bei 0,5 - 1 ccm Effortil nur gelegentlich flüchtige Übelkeiterscheinungen auf, die sich bei langsamer Gabe am ruhenden Kind sicher nicht gezeigt hätten.

Das Peripherin besitzt durch seine etwas stärkere Gefässwirkung gegenüber dem Effortil meist einen stärkeren Einfluss auf den Blutdruck. Seine therapeutische Wirkung hängt auch bei Kindern weitgehend von der Indikation und Dosierung ab. kleine Peripheringaben führen bei mässiger Steigerung von Pulsfrequenz und Blutdruck zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Mobilisation des gedrosselten Kreislaufs. Dies ist nicht nur beim Narkosekollaps, sondern auch bei den meisten Spannungskollapszuständen anderer Art der Fall. Selbstverständlich muss nach stärkeren Blut- und Flüssigkeitsverlusten bei einem Spannungskollaps der Volumenmangel durch "Auffüllung des Kreislaufs" beseitigt werden, wenn die hämodynamische Störung durch Peripherin oder andere Kreislaufanaleptica wirklich behoben werden soll. Schon bei Säuglingen und kleinkindern erweist sich das Peripherin in minimalen Dosen bei der Bekämpfung der Kreislaufdrosselung, bei schweren akuten

Ernährungsstörungen (Säuglingstoxikosen) oder heftigen Infekten als recht brauchbares Kreislaufmittel.



Kreislaufschwäche bei 9 Monate altem Kind mit Meningokokkensepsis unter Peripherin.

Dabei ist es wichtig, dass man nur kleinste Dosen Peripherin verwendet. Die übliche Injektionsmenge beträgt in dieser frühen Altersstufe nur 0,1 ccm und kann in Abständen von 4 - 6 Stunden erneut gegeben werden. Auch die peroralen Gaben von 4 x 1 Tropfen Peripherin täglich zeigen eine deutliche und nachhaltige Wirkung. Bei einer stärkeren Dosierung kommt es nicht selten zu heftigem

Blutdruckanstieg, starker Pulsbeschleunigung und Unruhezuständen. Bei älteren Kindern kann man 0,1 - 1 ccm Peripherin intravenös oder intramuskulär injizieren und per os Dosen zwischen 8 - 16 Tropfen 4 x täglich verordnen, wobei Unverträglichkeit selten auftritt. Neben der Behandlung des Spannungskollapses mit kleinen Peripherindosen, ist dieses Theophyllin-Ephedrin-Kombinationspräparat, insbesondere bei älteren Kindern, ein zweckmässiges Mittel zur Bekämpfung der Vasomotorenschwäche und des Entspannungskollapses. Dazu sind aber nach den vorliegenden Erfahrungen meist höhere Dosen erforderlich. Schon an anderer Stelle wurde darauf hingewiesen, dass Kirchhoff bei Schulkindern mit bradycarden Kollapszuständen auch kreislaufanalytisch einen therapeutischen Erfolg des Peripherins verzeichnete. Auch orthostatische Kreislaufstörungen lassen sich durch dieses Medikament sehr gut beseitigen, wie im pädiatrischen Schrifttum von verschiedener Seite (37,38) festgestellt wurde. Bei der Behandlung der orthostatischen Kreislaufstörungen kommt es nicht nur darauf an, den Kreislaufkollaps zu bekämpfen oder zu verhüten, sondern die ganze Kreislaufeinstellung der betroffenen Kinder und Jugendlichen weitgehend zu stabilisieren. Es ist dabei eine über Wochen anhaltend durchgeführte Medikation von Peripherin angebracht. Nur in den seltenen Fällen, in denen das Peripherin (oder Ephecor) subjektiv schlecht vertragen wird, besonders in der Pubertät bei "hyperthyreotisch" erscheinenden kreislaufgestörten Jugendlichen, sollte man mit der Dosierung

vorsichtig sein. Lassen sich bei solchen Patienten die Kreislaufbeschwerden nicht mit kleinen Peripherindosen beheben, so wäre ein Versuch mit Effortil oder dem Supri-fen-Adenosin-Kombinationspräparat Carnigen zu machen. Auf die Möglichkeit zusätzlicher Beeinflussung der ortho-statischen Kreislaufstörungen durch physikalische Mass-nahmen, körperliches Training und Sedativa soll nicht weiter eingegangen werden. Zur Behandlung des paralyti-schen Kollaps im engeren Sinne eignet sich das Peri-pherin auch nach eigenen Erfahrungen nicht.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die vor-wiegend peripher angreifenden Kreislaufanaleptica auch in der Kinderheilkunde gezielt angewendet werden müssen. Dabei muss eine gründliche Untersuchung Klarheit über die Gesamtsituation des Patienten und die Art der Kreis-laufstörung schaffen. Neben der Berücksichtigung der ver-schiedenen Kollapsformen, ist auch ihre Pathogenese nicht minder wichtig. So spielt ebenso wie die medikamentöse Kreislaufbehandlung, die Bekämpfung des hohen Fiebers und stärkerer Dehydrationszustände eine wichtige Rolle, auch ist es selbstverständlich, dass Stoffwechselstörungen und Infektionen gegebenenfalls therapeutisch angegangen wer-den. Eine Sauerstoffzufuhr bei respiratorischen Störungen kann unter Umständen von grosser Bedeutung sein. Eine einseitige Verwendung von zentralen oder peripheren Kreis-laufmitteln, sowie zu schematische Dosierung dürfte

nicht am Platze sein. Besonders ist, wie wiederholt schon betont, davor zu warnen, die Therapieerfolge von Kreislaufanaleptica nur nach ihrem blutdrucksteigernden Effekt zu beurteilen. Eine Blutdrucksteigerung über die Norm ist keineswegs wünschenswert. Ebenso ist eine einseitige vasokonstriktorische Erhöhung des intraarteriellen Drucks, die mit einer überschüssenden Kreislaufdrosselung einhergeht, bedenklich, weil sie einerseits die Blutversorgung des Organismus einschränkt und andererseits eine überflüssige Druckarbeit für das Herz mit sich bringt. Nur bei deutlichen Erniedrigungen des diastolischen bzw. mittleren Blutdrucks sind Verordnungen am Platz, die auf eine ausgesprochene Vasokonstriktion hzielen. Mit niederen Dosen der Brenzkatecholamine erreicht man fast ausnahmslos eine Kreislaufmobilisation, und höhere Mengen bewirken meist einen mehr oder weniger ausgesprochenen vasokonstriktorischen Effekt. Da jedoch die kreislaufmobilisierende Wirkung mancher Präparate (z.B. Veritol) bei niederen Dosen geringe Stärke und Dauer besitzen, kann man diese Mittel therapeutisch in der Regel nur zur Vasokonstriktion bei entsprechender Indikation anwenden. Andererseits sind Kreislaufmittel, wie das Sympatol und Effortil im wesentlichen nur zur Kreislaufmobilisation indiziert. Eine gewisse Mittelstellung nimmt dabei das Peripherin ein. Die Behandlung des anaphylaktischen Schocks sollte jedoch dem Adrenalin auch weiterhin vorbehalten bleiben und bei der Bekämpfung der para-

lytischen Schocks Noradrenalin erprobt werden.

Die Verwendung von Kreislaufmitteln bei cardialen Stö-
===== rungen und Erkrankungen. =====

Die Kreislaufmittel sind bekanntlich nicht in der Lage die Herzkraft zu verstärken und können deshalb beim insuffizienten Herzen keinesfalls die herzwirksamen Glykoside ersetzen. Unter Umständen kann aber auch bei Kindern eine schwere Kreislaufstörung bei gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz die Anwendung von Kreislaufanaleptica fordern. In solchen Fällen aber muss bei der Behandlung mit kreislaufaktiven Substanzen mit peripherem oder zentralem Angriffspunkt, das Herz ausreichend mit Glykosiden versorgt sein. Man muss dabei die Kreislaufanaleptica vorsichtig dosieren und sollte auf keinen Fall eine rasche Hebung des arteriellen Druckes anstreben. Substanzen, die zu einer starken Vermehrung des Herzstoffwechsels führen, wie z.B. das Suprarenin, können sich eher nachteilig auswirken, sie sind daher bei Kreislaufschwächen, die mit einer Herzinsuffizienz gekoppelt sind, nicht anzuwenden. Eine vorsichtige Behandlung mit peripheren Kreislaufmitteln hingegen kann sich bei der Herzinsuffizienz recht günstig auswirken, wenn sie, ohne das Herz zu belasten, durch eine geordnete Hämodynamik zu einer besseren Blutversorgung führt. Im Kindesalter ist neben den funktionellen Kreislaufstörungen auch die latente

Herzinsuffizienz, besonders bei Infektionskrankheiten zu beachten. In Verdachtsfällen sollte man daher neben Kreislaufanaleptica auch Herzglykoside geben. Dies gilt hauptsächlich für die ersten Lebensjahre, da beim jungen Kind die Herzkraft nicht über grosse Reserven verfügt.

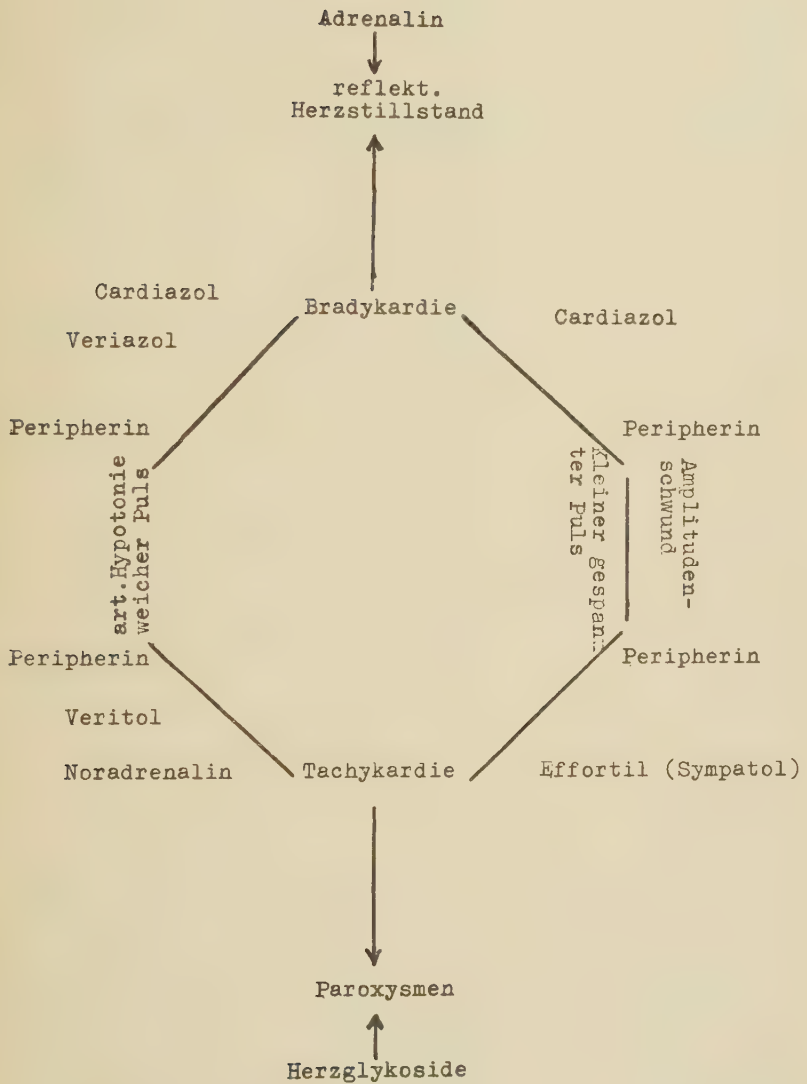
Schlussbetrachtung.

=====

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die Anwendungsmöglichkeiten von Kreislaufanaleptica in der Kinderheilkunde geben. In den letzten zwei Jahrzehnten fehlte eine derartige Übersicht in dem zugänglichen Schrifttum. Da während dieser Zeit auch eine Reihe neuer Gesichtspunkte und kreislaufpräparate für den Arzt in der Kinderpraxis und -Klinik Bedeutung erlangten, schien es angebracht, eine möglichst ausführliche Darstellung zu geben. Dabei wurde weniger die Literatur in allen Einzelheiten berücksichtigt und besprochen, als vielmehr kreislaufphysiologische und -pathologische Erkenntnisse, pharmakodynamische Ergebnisse und therapeutische Erfahrungen zu einer möglichst klaren und auch für die Praxis brauchbaren Betrachtung heranzuziehen. Aus diesem Grunde wurden zunächst die pharmakodynamischen Eigenschaften einer Reihe von gebräuchlichen Kreislaufmitteln kurz beschrieben, dann die normalen und gestörten Kreislaufverhältnisse im Kindesalter besprochen, die Wirkung der Kreislaufanaleptica auf den kindlichen Kreislauf skizziert und schliesslich

ausführlich die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten der in Frage kommenden Kreislaufmittel behandelt. Die Besprechung stützte sich auf Untersuchungen und klinische Erfahrungen, die an der Mainzer Universitätsklinik in den letzten Jahren gesammelt werden konnten. Es kam nicht darauf an, alle im Handel befindlichen Kreislaufmittel zu berücksichtigen, sondern die für die Therapie kreislaufgestörter Kinder am meisten angewendeten Präparate in ihrer therapeutischen Wirkung zu charakterisieren. Deshalb wurden auch nach Möglichkeit die einzelnen Indikationen für die verschiedenen Kreislaufanaleptica herausgearbeitet bzw. hervorgehoben. Gerade dieser Versuch war deshalb wichtig, weil die neueren Erkenntnisse der Kreislaufforschung es nahelegten, dass sich nur durch eine gezielte Kreislauftherapie ein wirksamer Einsatz der Kreislaufanaleptica erreichen lässt. Die verschiedenen Indikationen, die in dieser Arbeit für die einzelnen Kreislaufanaleptica angegeben wurden, stammen nicht allein aus theoretischen Überlegungen, sondern aus klinischen Beobachtungen, Erfahrungen und Untersuchungen. Da sich die Einteilung von Duessberg und Schroeder für die verschiedenen Kollapsformen auch bei der Betrachtung der kindlichen Kreislaufstörungen als wertvoll erwiesen hat, wie die Arbeiten von Kirchhoff und Graser zeigen, wurde diese hämodynamische Differenzierung hier mit eingebezogen. Das Ergebnis zeigt, dass die Kreislaufanaleptica zur Behandlung von cardiovasculären Dysfunktionen

nicht willkürzlich herangezogen werden dürfen. Die zentral angreifenden Kreislaufanaleptica erweisen sich, wie zu erwarten, besonders geeignet zur Therapie des Entspannungskollapses und der Vasomotorenschwäche. Die vorwiegend peripher angreifenden Substanzen wirken nicht einheitlich. Zur Kreislaufmobilisierung und Behandlung des Spannungskollapses kommen bei massvoller Dosierung Sympatol, Effortil, Ephecor und Peripherin in Frage. Die Beseitigung hypotoner Kreislaufschwächen kann durch Veritol, Veriazol, aber auch durch Effortil, Peripherin und Ephecor erreicht werden, soweit dabei nicht eine ausgesprochene Gefässatonie vorliegt. Zur Bekämpfung des paralytischen Kollapses kommt offenbar in erster Linie das Noradrenalin in Betracht, doch steht eine klinische Erprobung durchaus noch in den Anfängen. Es ist klar, dass die Dosierung gerade im Hinblick auf die Wirkungsdauer und den vasopressorischen Effekt der einzelnen Analeptica eine beachtenswerte Bedeutung besitzt. Die richtige Anwendung der einzelnen Kreislaufmittel in der Kinderheilkunde verlangt sicher noch einen weiteren Ausbau der Kreislaufdiagnostik. Auf dieses Problem konnte in dieser Arbeit nicht eingegangen werden, doch soll nicht verschwiegen werden, dass die genaue Erfassung der Kreislaufverhältnisse und ihre Beurteilung unter Umständen schwierig ist, so dass die Anwendung der Kreislaufmittel oft einem therapeutischen Versuch nahezu gleichkommt. Aber gerade die dabei zu sammelnden Erfahrungen können weiterhelfen und dazu beitragen, dass an die Stelle der Polypragmasie in der Kollapsbehandlung eine gezielte Therapie tritt.



L I T E R A T U R :

- Eichholtz:** Lehrbuch der Pharmakologie, 6.Aufl. Berlin, 1948. (Springer)
- Brock:** Biologische Daten für den Kinderarzt, 2. Aufl., Berlin, 1954 (Springer)
- Kirchhoff:** Über den kindlichen Kreislauf, Erg.Inn.Med.und Kinderheilk. 5, 156 (1954)
- Graser:** Die hämodynamischen Grundlagen der Kreislaufpathologie und -Therapie im frühen Kindesalter, Ann.Paediatr. 184, 65 (1955)
1. **Schultz:** Z.Kreislaufforschg. 29, 425 (1937)
2. **Blumberger:** Arch.Kreislaufforschg. 6, 203 (1940)
3. **Holldack:** Dtsch.Arch.Klin.Med. 198, 71 (1951)
4. **Hockerts:** Zschr.Kinderheilk. 69, 431 (1951)
5. **Kirchhoff und Jacobi:** Z.Kinderheilkunde 70, 561 (1952)
6. **Bolt:** Klin.Wschr. 26, 590 (1948)
7. **Kirchhoff:** Z.Kinderheilk. 70, 578 (1952)
8. **Graser:** Klin.Wschr. 31, 816 (1953)
9. **Wezler und Böger:** Erg.Physiolog. 41, 292 (1939)
10. **Duesberg und Schroeder:** Klinik und Pathophysiologie der Kollapszustände, Leipzig 1944 (s. Hirzel)
11. **Graser:** Tagung d.Südwestdeutschen Kinderärzte, Mainz 1954
12. **Hort:** Virch.Arch. 323, 223 (1953)
13. **Kühns:** 30, 695 (1952)
14. **Hockerts:** Z. Kinderheilk. 71, 216 (1952)
15. **Kirchhoff und Eichler:** Z. Kinderheilk. 72, 113 (1952)
16. **Delius:** Arch. Kreislaufforschg. 11, 1 (1942)
17. **Reindell, Klepzig und Musshoff:** Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 59, 274 (1953)
18. **Hockerts:** Tag d.Südwestdeutschen Kinderärzte Mainz 1954
19. **Graser:** Unveröffentl. Untersuchung
20. **Schellong:** Klin.Wschr. 16, 361 (1936)

21. Wezler und Thauer: Z.Kreislaufforschung 33, 486 (1941)
22. Walter und
Wolfschlag: Mschr.Kinderheilkunde 101, 54 (1953)
23. Rominger: Fortschr.Therapie 1932, 449
24. Falck und Lange: Kinderärztl.Praxis 1935, 389
25. Knebel: Arch. exper.Path.Pharmakol. 204, 615
1947
26. Kirchhoff: Tagung der Südwestdeutschen Kinder-
ärzte, Mainz 1954
27. Kollmann: Fortschr.Med. 1926, 13
28. Koschate: Med.Klin. 35, 348
29. Bischoff: Klin.Wschr. 16, 703 (1936)
30. Kleinschmidt: Kinderärztl. Praxis 1951, 34
31. Halpern und Mit.: Brit.Journal.Pharmacol, 1952, 287
32. Dieckhoff: Klin.Wschr. 17, 1154 (1937)
33. Mamier: Med.Klin. 1938, 1068
34. Bolt und Wullen: Münch.med.Wschr. 1951, 1313
35. Fürstchen: Kinderärztl. Praxis 1941, 110
36. Kirchhoff und
Eichler: Med.Klin. 1954, 1379
37. Hockerts: Arch.Kinderheilk. 141, 28 (1951)
38. Graser: Mschr. Kinderheilk. 99, 122 (1951)

Pia H o r n u n g , geb.am 10.April 1924
in Bolanden.

Schulbesuch in Kuhardt, Landau, Winnweiler
und Kaiserslautern. 1942 Abitur an der
Oberschule für Mädchen in Kaiserslautern.
Studium der Medizin von 1943 bis 1951 an
den Universitäten Heidelberg und Mainz
mit Unterbrechung durch Kriegshilfsdienst
und Kriegssereignisse.Im Sommersemester 1951
Staatsexamen an der Medizinischen Fakultät
der Universität Mainz.

Seither 2 ¹/₂ Jahre als Assistent in einer
Landpraxis tätig.

Mein besonderer Dank gilt an dieser
Stelle Herrn Privat-Dozent Dr. Graser für
die Anregung der Arbeit und Herrn Professor
Dr. Köttgen für sein freundliches Entgegen-
kommen, mit dem er mir Arbeitsmöglichkeit
in seiner Klinik bot.

=====

